FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1908 — **THÈSE** — Nº 36

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 19 novembre 1908, à 1 heure

Par M. Charles MONCANY

Né à Rambouillet, le 20 mars 1879
Ancien interne des hôpitaux de Paris, de la Maternité de Paris
et de l'hôpital des Enfants-Malades

LES NOUVEAUX EMPLOIS THÉRAPEUTIQUES

DU

CHLORURE DE CALCIUM

Président : M. BAR, *professeur*.
Juges : MM. POZZI, DE LAPERSONNE, *professeurs*.
BRINDEAU, *agrégé*.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1908

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	R. BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	DEJERINE. BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	MARIE (PIERRE).
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	QUENU.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALLET (GILBERT)
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. DIEULAFOY. DEBOVE. LANDOUZY.
Clinique des maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	LE DENTU. N... RECLUS. SEGOND.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD. BAR RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	ROBIN

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	CUNÉO.	LAUNOIS.	NOBÉCOURT.
BALTHAZARD.	DEMELIN.	LECÈNE.	OMBREDANNE.
BEZANÇON.	DESGREZ.	LEGRY.	POTOCKI.
BRANCA.	DUVAL	LENORMANT.	PROUST.
BRINDEAU.	GOSSET.	LOEPER.	RENON.
BROCA (ANDRÉ).	GOUGET.	MACAIGNE.	RICHAUD.
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD.	RIEFFEL, *Chef des travaux anatomiques*
CARNOT.	JEANSELME.	MARION.	SICARD.
CASTAIGNE.	JOUSSET	MORESTIN.	ZIMMERN.
CLAUDE.	LABBÉ.	NULON.	
COUVELAIRE.	LANGLOIS.	NICLOUX.	

Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. Le Professeur BAR

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. Le Docteur CERNÉ, chirurgien a l'hôtel-dieu de rouen

Externat.

M. Le Docteur CAMPENON chirurgien de l'hôpital de la charité

M. Le Docteur CHAUFFARD, médecin de l'hôpital cochin

Internat provisoire (*Hôpital Saint-Louis*).

M. Le Docteur TRIBOULET

M. Le Docteur LAFITTE

M. Le Docteur HUDELO

Internat.

M. Le Professeur PORAK accoucheur en chef de la maternité

M. Le Docteur CAMPENON, chirurgien de l'hôpital de la charité

M. Le Docteur MOIZARD, médecin de l'hopital des enfants malades

M. Le Docteur RÉNON, médecin de l'hôpital de la pitié

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MM. Les Docteurs MACÉ, AUVRAY, LESNÉ,
PAPILLON, RAMOND, POTOCKI.

INTRODUCTION

L'interprétation du rôle des substances minérales en biologie, a été modifiée dans ces dernières années, sous l'influence des notions relatives, d'une part, aux actions catalytiques, aux propriétés électrolytiques, à l'ionisation et à l'antagonisme spécial des ions des sels minéraux; d'autre part, à l'importance de jour en jour mieux connue des sécrétions internes des glandes.

Ces deux éléments : sels minéraux actifs, sécrétions internes des glandes qui régissent le métabolisme des sels minéraux assimilés et dont l'activation dépend de cet équilibre salin, constituent en grande partie le milieu humoral.

Les humeurs de l'organisme (dans leur conception moderne), leur constitution biologico-chimique, leur modification, soit au cours des maladies, soit provoquée expérimentalement, sont chaque jour l'objet de nouvelles études d'où découlent de nouvelles acquisitions thérapeutiques.

Il nous a paru intéressant de rassembler, à propos du *chlorure de calcium*, les nombreuses publications que ses applications multiples ont suscitées.

HISTORIQUE

« *Peu de substances thérapeutiques ont subi autant que le chlorure de calcium les évolutions de la mode* (1). »

Pendant un siècle, il n'a été utilisé que dans les adénites tuberculeuses, prôné par les uns, dédaigné par d'autres et trouvant des contempteurs, même en Angleterre où il a toujours été spécialement adopté.

Depuis quinze ans, ses indications thérapeutiques se sont multipliées, et ce sont elles que nous passerons spécialement en revue.

Connu depuis longtemps sous le nom d'huile de chaux (2), ce fut un médecin français, Fourcroy (3), qui l'employa le premier dans le traitement de la scrofule, sous le nom de sel marin calcaire.

Au commencement du XIXe siècle, les médecins anglais Beddoes (4) en 1801, James Wood de Newcastle en 1805 l'employèrent *dans la scrofule*, J. Sander de Newcastle le

(1) Crighton, On the therapeutic value of the calcium chloride. *Practitioner*, septembre 1886, 161-165.

(2) Le chlorure de calcium fut également employé sous les noms de sel marin calcaire, de muriate de chaux, d'hydrochlorate ou chlorhydrate de chaux.

(3) Fourcroy, *Recherches sur la préparation et les propriétés médicales et sur l'administration du sel marin calcaire*, 1783. *La médecine éclairée par les sciences physiques. Note sur les effets du muriate calcaire*, 1791.

(4) Beddoes, cité par Waburton Begbie.

signale dans son livre sur la phtisie (1808), comme supérieur à tout autre médicament dans les tumeurs scrofuleuses indolentes. Hamilton (1), professeur d'accouchement à Edimbourg, Hufeland (2) en 1820, Joseph de Vering (3) en 1832 en recommandèrent l'emploi dans des mémoires importants. Cohen (4) l'utilise dans la phtisie.

Sa valeur fut néanmoins discutée par Thomson d'Edimbourg, Benjamin Philip et Samuel Cooper dans le *Surgical Dictionary*.

Le Dr Néligan (5) en 1848 lui refuse même une place en thérapeutique.

A la même époque, en Italie, Giacomini (6) l'emploie dans la scrofule, il nous apprend en 1839 que Schrand l'employait dans l'*adéno-bronchite*, Westral dans les affections glandulaires du mésentère, Brande, Feiler, Gamberai, Marchelli dans la scrofule et le chlorure de calcium fait partie de la liqueur antiscrofuleuse de Niemann.

D'après Gomès cité par Mérat et Delens (7), on prescrivait ce sel en Espagne contre les *engorgements des glandes* et l'éléphantiasis.

Biett et Cazenave, à l'hôpital Saint-Louis, l'opposent également avec succès aux diverses manifestations de la

(1) Hamilton, cité par Waburton Begbie.

(2) Hufeland, *Traité de la maladie scrofuleuse*, 1820.

(3) Le chevalier Joseph de Vering, *Manière de guérir les maladies scrofuleuses*, 1832.

(4) Cohen, Casper's *Wochenschrift*, 1894, p. 743.

(5) Neligan, *On medicine*, 1848.

(6) Giacomini, *Traité philosophique et expérimental de matière médicale et de thérapeutique*, 1839.

(7) Merat et Delens, *Dictionnaire de matière médicale*, 1840.

scrofule. Cazenave (1), en 1847, le considère également comme très actif dans l'*impetigo*, l'*eczéma*, le *lupus* et en général dans toutes les affections qui sont liées à l'état lymphatique et à la scrofule.

Waburton Begbie (2), en 1872, rappela de nouveau la valeur de ce sel dans la scrofule et les affections voisines. Moir, Macdonal, Fraser, ont obtenu avec lui des succès dans des affections strumeuses, contre lesquelles l'iode et l'huile de foie de morue avaient échoué.

Sinclair Coghill (3), en 1878, admet aussi sa supériorité à tout autre médicament dans les adénites tuberculeuses.

En France, Dujardin-Beaumetz et Rabuteau (4) le préconisent dans la scrofule, le *rachitisme*, la *phtisie* ; Coze, de Nancy, Delioux de Savignac, dans les adénites tuberculeuses.

En Allemagne, Vimmer (5) le considère comme supérieur à l'iode contre cette affection et l'emploie à l'intérieur et à l'extérieur en solution concentrée.

Neele, dans ses *Digestes médicaux*, Garrod, dans sa *Materia medica and therapeutica*, Kollscher (6), aboutissent aux mêmes conclusions.

(1) Cazenave, *Appendice thérapeutique au Codex*, 1841 ; *Union médicale*, 1847.

(2) Waburton Begbie, *Edinburgh medical and surgical Journal*, 1872 et 1883, 46-58. *Œuvres* de Waburton Begbie recueillies par Dyce Duckworth et publiées par la *New Sydenham Society*.

(3) Coghill (J.-G.-S.), Therapeutic notes on the chloride of calcium. *Practitioner*, 1877, 247-252.

(4) Dujardin-Beaumetz et Rabuteau, *Thérapeutique et Pharmacologie*, 1884.

(5) Vimmer, *Berl. klin. Woch.*, 1878.

(6) Kollscher, Traitement de la tuberculose locale par la chaux. *Wien. med. Press*, n° 29, 1887.

Crighton (1) a obtenu des résultats remarquables, non seulement dans le traitement des adénites tuberculeuses à la période de crudité, mais encore dans celui du carreau, de l'adénopathie trachéobronchique, des *tumeurs blanches*. Son emploi doit être prolongé parfois pendant des années.

Dans la tuberculose pulmonaire, malgré les rapports favorables de Wood, de Sander et d'autres encore, Crighton n'a pas obtenu de résultats manifestes. Enfin, il le préconise comme *digestif* et plus tard, en 1892, Germain Sée devait employer de nouveau ce mode d'action thérapeutique.

A la même époque Lauder Brunton (2), en 1882, refusait toute activité au chlorure de calcium dont il devait plus tard publier les heureux effets dans plusieurs affections et en particulier dans la *pneumonie* (3).

Arthur Davies (4), en 1886, indique également les avantages qu'il a su obtenir de l'emploi de ce sel ; il diffère toutefois d'avis avec Crighton, en niant son utilité en cas de suppuration des ganglions.

Georges Spillmann (5), en 1886, a étudié l'action du chlorure de calcium dans une excellente thèse à laquelle nous avons fait de nombreux emprunts. Il considère ce médicament comme souvent supérieur à l'iode dans les affec-

(1) Crighton, On the therapeutic value of the chloride of calcium. *Practitioner*, 1885, 161-165.

(2) Lauder Brunton, *Materia medica Pharmacology et Therapeutic*, 1882.

(3) Lauder Brunton, *British medical journal*, 16 mars 1907.

(4) Arthur Davies, Chlorure of calcium as a therapeutic agent, *Practitioner*, London, 1886, 12-17.

(5) Georges Spillmann, *Contribution à l'étude physiologique et thérapeutique du chlorure de calcium cristallisé*. Thèse de Nancy, 1886.

tions où on l'utilise généralement (1). Il se propose, dit-il, de réhabiliter ce médicament, et il en indique des emplois jusqu'alors peu connus : *les rhumatismes, les arthrites, les exsudats inflammatoires et les épanchements séreux.*

Depuis cette époque, les emplois du chlorure de calcium se sont multipliés, ses propriétés hémostatiques, son innocuité relative l'ont fait prescrire dans les hémorragies. Puis sous l'influence des travaux de Wright il a été utilisé dans toutes les affections qui s'accompagnent de diminution de la coagulabilité du sang, engelures, urticaires, œdèmes aigus, certaines céphalées, éruptions sériques ; contre l'albuminurie physiologique et par extension dans les néphrites.

La connaissance de l'antagonisme de l'ion-calcium et de l'ion-sodium, étudié surtout par les physiologistes américains et italiens, a entraîné l'emploi du chlorure de calcium dans tous les accidents où le régime déchloruré était déjà préconisé.

Ce sont ces dernières acquisitions que nous étudierons plus particulièrement dans cette thèse.

(1) Parmi ses autres emplois, signalons son usage dans les gingivites (Henriette) ; les homéopathes l'utilisent (calcarea-chlorata de leurs formulaires) en triturations et dilutions à dose élevée dans la diphtérie.

CHAPITRE PREMIER

ACTION GÉNÉRALE DU CALCIUM

L'action générale du calcium nous a surtout été enseignée par les physiologistes.

La nécessité du calcium pour la vie animale, a été établie par J. Lœb (1). Celui-ci remarque que l'œuf fécondé du fundulus, peut vivre dans l'eau distillée, peut vivre dans l'eau de mer, mais meurt dans une solution de chlorure de sodium à la concentration qu'il présente dans l'eau de mer. L'œuf vit et se développe si on ajoute à la solution salée 2 molécules de chlorure de calcium pour 100 de chlorure de sodium. Ces expériences furent le point de départ d'acquisitions scientifiques nouvelles sur l'antagonisme des sels minéraux et leur action ionique. Elles permirent à J. Lœb (2) d'arriver aux conclusions suivantes :

Les ions sont d'autant plus actifs qu'ils sont plus polyvalents. L'ion-calcium bivalent est plus actif que le sodium monovalent, moins actif que l'ion-zinc trivalent.

(1) Jacques Lœb, Wertere Bemerkungen zur Theorie der antagonischen Salzwrkingen. *Archiv für die gesammte Physiologie*, 637-638, 1904 et 252-262, 1905 ; Fischer, Neilson et Lœb, *Archiv für die gesammte Physiologie*, 594-612, 1901.

(2) Lœb, The toxic and antitoxic effect of ionns as a function of their valency and their electrical charge. *American journal of Physiology*, VI, 411 482, 1901.

Le Play, *Le rôle des substances minérales en Biologie*. Thèse de Paris, G. Steinheil, 1906.

Ainsi Lœb a montré que les sels des cations monovalents (sodium, lithium, potassium, ammonium), avec des anions monovalents (chlorure, azotate, carbonate), exercent des actions toxiques à une concentration déterminée ; mais ces effets peuvent être annihilés par de petites quantités de cations bivalents (calcium, baryum), ou par des traces de cations trivalents (zinc,fer) ; les anions bi et trivalents n'ont pas d'effets toxiques.

L'antagonisme n'existe pas seulement entre sels de valence différente, il existe aussi entre certains sels bivalents : chlorure de magnésium et chlorure de calcium, chlorure de magnésium et chlorure de strontium ($MgCl^2$, $CaCl^2$, $SrCl^2$).

L'effet toxique d'une solution de chlorure de sodium n'est annihilé que par l'addition de chlorure de potassium et de calcium. L'un des deux sels isolément n'a qu'une action modératrice relative.

Les expériences de Lœb nous permettent de concevoir le rôle exact des différents sels dans l'organisme, leur action sur la nutrition générale et sur les organes isolés, en particulier sur les nerfs, les muscles, le cœur ; le rôle qu'ils jouent dans le développement des animaux et des plantes (Ringer, Locke, Herbst, Raulin, Lœw, Howel, etc.). Elles ont été reprises, interprétées, complétées et systématisées par de nombreux expérimentateurs.

En ce qui concerne l'action du calcium, ils avaient été précédés par Rabuteau et Ducoudray (1). Ceux-ci avaient constaté que si l'on trempe des muscles dans des solutions de chlorure de calcium, ils cessent de se contracter sous

(1) Rabuteau et Ducoudray, *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, séance du 10 février 1873.

l'influence des irritants quelconques, tandis que d'autres muscles, trempés dans de l'eau pure, se contractent encore pendant un certain temps, lorsqu'on les prend chez un animal qui vient de succomber à une mort rapide.

Ces expérimentateurs ont également observé, qu'aussitôt après leur contact avec le chlorure de calcium, les muscles se contractaient vivement puis devenaient complètement inertes. Spillmann (1) d'après de nombreux tracés, recueillis avec le myographe de Marey appliqué au muscle gastro-cnémien d'une grenouille, peu de temps après l'injection sous-cutanée d'une solution de chlorure de calcium, a constaté une diminution notable de l'ampleur de la contraction. Si la dose employée était assez forte, au bout de peu de temps, le muscle restait absolument insensible à l'excitation électrique.

Spillmann a complété ses expériences par les suivantes : Il lie une patte à une grenouille, en ne comprenant pas le nerf sciatique dans la ligature, interrompant seulement la circulation,il constate, dans ces conditions, une diminution de la contraction musculaire, mais moins accentuée.

L'expérience contraire, c'est-à-dire la section des nerfs lombaires, sans arrêt de la circulation, permet de constater une diminution et parfois une abolition complète de la contraction du muscle imbibé d'une solution de chlorure de calcium et excité par l'électricité.

De ces faits, Spillmann conclut que le chlorure de calcium diminue et même annule suivant la dose injectée la contraction musculaire, surtout par la voie de la circulation,

(1) Spillmann, Thèse de Nancy, 1886.

mais que le système nerveux joue aussi un rôle dans cette action paralysante.

Cette conclusion n'est qu'en partie exacte, car Lœb et ses élèves ont montré que le muscle *isolé* placé dans une solution ne tarde pas à cesser ses contractions, le chlorure de calcium agit donc directement sur « l'*irritabilité de contact* » du muscle ou du nerf.

Les mêmes physiologistes, dans une série d'expériences, ont étudié l'action des différentes solutions salines sur la conservation ou l'altération des propriétés spéciales des tissus.

Ces expériences, en ce qui concerne le chlorure de calcium, comportent deux chapitres :

D'abord l'action de ce sel, isolé ou associé et son antagonisme avec d'autres sels.

En second lieu, l'action des réactifs décalcifiants.

Ces expériences ont porté sur des muscles, sur le cœur isolé, sur les nerfs et le système nerveux.

Le chlorure de calcium diminue l'excitabilité musculaire. — Lœb a montré qu'un muscle isolé, se contractant rythmiquement dans une solution de chlorure de sodium, se contracte d'une façon plus intense, si on le met dans une solution d'un sel de sodium précipitant le calcium (citrate, oxalate de soude par exemple). Ce même muscle replacé dans une solution d'un sel de calcium cesse ses contractions.

Ces expériences ont été fréquemment reproduites avec des variantes ; toutes amènent à la même conclusion :

Le chlorure de calcium abolit la tonicité des muscles

striés, il empêche l'apparition de « l'irritabilité de contact » que produisent au contraire les sels de soude (1).

Cette action inhibitrice ne se produit pas vis-à-vis de l'irritabilité provoquée par des alcaloïdes, comme la strychnine, par exemple (Martin Fischer) (2).

Le chlorure de calcium possède une action inverse sur la contractilité de la fibre musculaire supprimée par l'oxalate potassique et la fait reparaître (A. Cavazzani) (3).

De même Ringer, soit seul, soit en collaboration avec W. Buxton, avait déjà montré que les sels de calcium ont une action conservatrice sur la contractilité musculaire directe et que, dans des conditions données, ils déterminent ou favorisent le retour *des mouvements du cœur* et le rétablissement de la contractilité musculaire, quand elle avait disparu de la fibre musculaire maintenue dans la solution physiologique.

Les expériences de Sydney Ringer ont été reproduites par Lœb (4), Locke (5), Howel qui ont montré que les sels de calcium sont nécessaires à l'activité du cœur de grenouille isolé, et indispensables à l'entretien de ses propriétés rythmiques.

(1) Lœb, *American Journal of Phys.*, 362-373, 1901 ; W. Garrey, *American Journal of Physiology*, 186-190, 1905 ; Zoethout, The effects of various salts on the tonicity of skeletal muscles. *Ibid.*, 211-221, 1904, et On the production of contact irritability without the precipitation of calcium salts. *Ibid.*, 324-334, 1904.

(2) Martin Fischer, Does an antagonism exist between alkaloïds and salts ? *American Journal of Physiology*, 345-351, 1904.

(3) Voir Stefani, *Archives italiennes de biologie*, 183-188, 1895.

(4) Lœb, *American Journal of Physiology*, III, 327-338, 1900 et 393-396, 1900 et *Arch. f. die ges. Physiol.*, 229-238, 1900, 68-79, 1901, 248-264, 1902, 637, 1903.

(5) Locke, *Archiv f. Phys.*, 30 mars 1901 et *Centralblatt für Physiologie*, 30 décembre 1905, 737-739.

Puis les auteurs ont recherché une formule de liquide qui favorise au maximum la contraction cardiaque, liquides de Locke, de Ringer, de Howel, de Gothlin (1), et parmi les sels constituant ces sérums, le chlorure de calcium tient par son action une place prépondérante ; sa suppression des solutions se manifeste par une rapide diminution d'amplitude des mouvements cardiaques, sa concentration renforce et accélère le cœur.

Le chlorure de sodium à une concentration élevée, affaiblit momentanément l'activité cardiaque (hyperisotonie), sa suppression arrête le cœur (hypoisotonie).

Tels sont les faits qui résultent des expériences de Gross (2), Gothlin (3), Langendorff et W. Hueck (4).

Plus récemment J. Gautrelet (5) a signalé que le calcium

(1)	Liqueur de Locke	Liqueur de Ringer	Liqueur de Howel	Liqueur de Gothlin	Liqueur de Hédon et Fleig
Eau distillée.	1000	1000	1000	1000	1000
Nacl	6	6	7	6,50	6
CaCl	0,10	0,26	0,26	0,065	0,10
KCl	0,30	0,40	0,30	0,10	0,30
$NaHCO^3$ . .	1,50	0,03	0,20	1	1,50
So^4Mg. . . .				0	0,30
Po^4HNa^2O .				0,008	0,50
So^4Na^2H. . .				0,009	
					Glycose 1 (facultatif) Oxygène à saturation (facultatif)

(2) E. Gross, Die Bedeutung der Salze der Ringer'schen Losung für das isolorte Saügethierherz (Signification des sels de la solution de Ringer pour le cœur isolé des mammifères). *Archiv für die gesammte Physiologie*, 264-322,1903.

(3) Gothlin, *Scandinavich's Archiv f. Physiologie*, 1-51, 1901.

(4) Langendorff et W. Hueck, *Archiv für die gesammte Physiologie*, 473-486, 1903.

(5) Jean Gautrelet, De l'action sur le cœur des ions magnésium-

donne au cœur de la grenouille une augmentation d'amplitude aux dépens du rythme. De 56 contractions à la minute, le cœur passe en deux heures à 28. Le rythme restant régulier.

Kronecker (1), Lussana (2) ont fait à ce sujet de nouvelles expériences et Lussana aboutit aux conclusions suivantes : *La solution physiologique au chlorure de sodium à 6 pour 1000 supprime en peu de temps la force du cœur.*

La solution de Ringer introduite dans le cœur devenu immobile rétablit les contractions de la même manière que du sérum de veau.

Le chlorure de calcium au titre où il se trouve dans le liquide de Ringer, introduit dans le cœur quand ce dernier ne donne plus de contractions avec la solution de Ringer, rend subitement possible la contraction du cœur. Le chlorure de calcium introduit dans le cœur à la suite de l'introduction de sérum de veau augmente pendant un certain temps les contractions.

Le chlorure de calcium à petites doses détermine donc bien un accroissement de l'énergie du myocarde.

A forte dose, il produit la paralysie du cœur en systole. Des résultats comparables ont été obtenus par Hédon et Fleig (3), en faisant agir du liquide de Locke ou un liquide

baryum, calcium et sodium dissociés et introduits par électrolyse. *Réunion biologique de Bordeaux*, 4 juin 1907.

(1) H. Kronecker, *Comptes rendus de l'Ac. des sciences*, 12 août 1907.

(2) Filippo Lussana, *Société de Biologie*, 13 juin 1908. Voir aussi E. G. Martin, A. Study of the relation of the inorganic salts of the blood to the contractions of heart and skeletal muscle. *American Journal of Physiology*, vol. 26, n° 2, p. 191-221.

(3) Hédon et Fleig, Sur l'entretien de l'irritabilité de certains orga-

à minéralisation plus complexe dont nous avons rappelé la formule, *sur l'intestin grêle*, *le gros intestin*, *la vessie*, *l'utérus gravide*, et en général tous les organes à fibres lisses et pourvus de ganglions. Tous ces organes présentent des contractions rythmiques et spontanées au contact de ces liquides spéciaux.

Parmi les éléments indispensables de leur sérum, les auteurs citent le bicarbonate de soude et le chlorure de calcium, la suppression de ces sels produit l'inertie de l'intestin, par exemple, mais cette inertie peut disparaître au bout de plusieurs heures par l'addition de ces sels au sérum.

Les autres sels de calcium ont la même action que le chlorure.

L'étude de l'action du chlorure de calcium a été complétée par les expériences faites avec des réactifs décalcifiants.

Sabattani (1) par des injections intra-veineuses de sels décalcifiants provoque chez des animaux, des phénomènes graves d'excitation, puis de paralysie et enfin la mort.

Ces mêmes réactifs, mis en contact direct avec les tissus (muscles,nerfs, moelle, cerveau, etc.) produisent également, suivant la dose employée et la durée d'application, des phénomènes d'excitation et de paralysie.

Au point de vue de la dose mortelle et d'après les expé-

nes séparés du corps, par immersion dans un liquide nutritif artificiel *Société de Biologie*, 25 juillet 1903.

(1) Sabattani, Fonction biologique du calcium ; action antagoniste entre le citrate trisodique et le calcium. *Archives italiennes de Biologie*, 416-418, 1901, et Actions comparées des réactifs décalcifiants. *Arch. ital. de Biol.*, 361-411, 1905.

(2) Eushing, *Archives italiennes de Biologie*, 63-64, 1902.

riences sur le lapin, les sels sodiques décalcifiants ont une toxicité variable, soit considérable : fluorure, oxalate, métaphosphate, citrate ; soit moyenne : phosphate, carbonate ; soit faible : bicarbonate, sulfate.

L'auteur insiste sur ce fait que la toxicité de ces réactifs ne dépend pas de l'incoagulabilité du sang qu'ils provoquent (la dose anticoagulante *in vitro* étant beaucoup plus grande que la dose mortelle *in vivo*), bien qu'il y ait un rapport évident entre l'incoagulabilité provoquée par les différents sels de soude et la toxicité même de ces sels ; mais il admet que l'action toxique fondamentale de ces sels dépend de la diminution qu'ils produisent dans la concentration du calcium-ion contenu dans les protoplasmas et dans les liquides de l'organisme.

Sabattani *attribue à l'ion calcium une fonction biologique permanente et modératrice* tandis que les décalcifiants produisent des phénomènes d'excitation.

L'action anesthésiante du chlorure de calcium, signalée par Spillmann, tient à la même action modératrice de l'ion calcium prouvée par les expériences de Lœb (v. page 112) et les études de Lœb (1) et Sabattani ont montré que le calcium possédait sur les nerfs et sur la moelle une action identique. L'action du calcium sur l'écorce cérébrale est dépressive et antagoniste de celle des réactifs décalcifiants.

Il existe donc *un rapport étroit* que nous retrouverons dans chacun des faits que nous étudierons, *entre le pouvoir anticoagulant*, le *pouvoir toxique* et le *pouvoir décalcifiant*

(1) J. Lœb, On the production and suppression of muscular twitchings and hypersensitiveness of the skin by electrolytes. *University of Chicago Decennial Publications*, 1902.

et il conviendrait, comme Lœb, l'indiquait en 1902, *de rechercher la teneur du sang en calcium dans les maladies dont les symptômes rappellent ceux que provoque la soustraction de calcium.* Si cette analyse décelait la diminution de cet élément, il conviendrait de l'appliquer au traitement de ces maladies (Netter).

CHAPITRE II

ABSORPTION ET UTILISATION NORMALE DU CALCIUM

En étudiant dans une série d'expériences la ration ingérée et les excréta, urines et fèces, G. Renwall (1) a établi qu'*il suffit à un adulte normal d'absorber* 1 *gr.* 2 *de chaux par jour* pour compenser ses pertes. L'équilibre a même pu être obtenu avec 0 gr. 860 et même 0 gr. 688.

L'élimination par les urines est variable, Renwall dans une certaine période de ses expériences a constaté l'élimination urinaire de 60, 9 à 69, 4 p. 100 de la chaux ingérée, dans d'autres périodes 24, 4 à 36, 1 p. 100 ont passé par les urines. Senator (2) cite des chiffres de 0,20 à 0, 25 pour un homme adulte sain.

Mais d'après Rey (3), c'est surtout dans le gros intestin que se fait l'élimination de la chaux. Après des injections sous-cutanées de chlorure de calcium, l'excrétion de chaux intestinale s'élève de 20 à 30 p. 100 de la chaux ingérée. D'après Rudel (4) la proportion de chaux éliminée après injection sous-cutanée n'atteint que 12 à 13 p. 100 de la quantité injectée.

(1) G. Renwall, Zur Kenntniss des Phosphor-calcium und Magnesium satzes beim erwachsenen Menschen. *Scandinavisches Archiv für Physiologie*, 94-138, 1904.

(2) Senator, *Charité Ann.*, VII, 397.

(3) Rey, Ueber die Ausscheidung und Resorption des Kalkes. *Archiv f. exper. Path. und Pharm.*, Leipzig, 1894.

(4) Rudel, *Ibid.*, 1892, 79-90.

On ne peut donc se contenter, pour étudier l'assimilation, du taux de la chaux urinaire, *une partie de la chaux assimilée s'éliminant par voie rectale.*

L'excrétion par les fèces et l'urine varie du reste suivant la nature de l'alimentation, l'activité de la résorption intestinale, la réaction de l'urine. L'élimination de calcium augmente avec les apports et l'organisme tend à se mettre en état d'équilibre. Son pouvoir d'assimilation pour le calcium est du reste assez limité. L'élimination quotidienne est d'environ 0 gr. 90 et l'assimilation par les tissus de 0 gr. 30.

Germain Sée (1) qui avait préconisé le chlorure de calcium dans le traitement des dyspepsies a rappelé à ce sujet les notions acquises sur l'utilisation du calcium. Il établit que cet élément combiné à l'acide phosphorique forme la part la plus importante des sels du corps, que le squelette en contient dans ses cendres 99 p. 100, tandis que les parties molles ne renferment que 1 p. 100 de la masse calcaire.

La faible quantité éliminée par les urines tient à ce que cette substance est fixée dans le squelette qui n'est sujet qu'à des variations moléculaires lentes. Le besoin de l'adulte est moindre que celui de l'enfant en croissance.

Dans l'intestin grêle ou l'iléon, les sels calcaires dissous se transforment peu à peu sous l'influence de la réaction alcaline de la muqueuse intestinale, de la bile et du suc pancréatique en sels insolubles : carbonates et phosphates qui s'éliminent en presque totalité par les fèces.

Une partie relativement faible est donc résorbée, elle est

(1) Germain Sée, *Bulletin de l'Académie de médecine*, 1892, 313-326.

éliminée après son utilisation, en partie par les reins, en partie par l'intestin et surtout par le gros intestin (Byl, Honigmann, Rey) (1).

De toutes les préparations de chaux usuelle, les bromures, chlorures, iodures, sont les plus riches en calcium et les plus absorbables.

De plus, *la plupart des sels de chaux se transforment en chlorure de calcium sous l'influence de l'acide gastrique*, par conséquent c'est sous la forme du chlorure qu'il est le plus facile d'étudier l'action du calcium sur l'organisme.

Les carbonates et phosphates calcaires se dissolvent en effet sous l'influence de l'acide chlorhydrique. Le phosphate bi ou tricalcique se dédouble en phosphate acide et en chlorure de calcium, le carbonate calcaire se transforme en grande partie en chlorure de calcium, le glycérophosphate de chaux en acide phosphoglycérique et chlorure de calcium, etc.

Une faible quantité de sel, des acides faibles augmentent la quantité de calcium assimilé (Scheling, 1880).

Le chlorure de calcium est donc bien le plus assimilable des sels de calcium et l'étude de ses applications est celle de la chaux en général.

(1) Rey, Ueber die Auscheidung und Resorption des Kalkes. *An. P. P.*, XXXV, 295.

CHAPITRE III

ACTION DU CHLORURE DE CALCIUM SUR LA NUTRITION

Le chlorure de calcium exerce une influence certaine sur les combustions intra-organiques.

Le Dr Vimmer (1), de Kreuznach, a suivi méthodiquement sur lui-même le bilan de l'absorption et de la désassimilation urinaire, sous l'influence de doses de chlorure de calcium, de 0 gr. 50 pendant la première semaine, de 1 gramme pendant la seconde, de 1 gr. 50 pendant la troisième.

Vimmer a observé une augmentation du chiffre de l'urée, de l'acide urique, des sulfates, des phosphates, du chlore urinaires, en même temps qu'il se produisait une perte de poids. Cet amaigrissement a toujours été constaté par Spillmann au début du traitement, chez les scrofuleux, mais cet amaigrissement n'est que passager, l'augmentation de l'appétit compensant les pertes.

Chez des lapins, le même auteur a également observé une augmentation des principes extractifs de l'urine et une augmentation de la diurèse.

Cette influence diurétique niée par Mac Callum qui admet que le chlorure de calcium diminue au contraire la sécrétion urinaire,a été récemment affirmée par Porges et Pribram (2),

(1) Vimmer, *Berl. klin. Woch.*, 1878.

(2) O. Porges et E. Pribram, Ueber den Einflus des Calciums auf die Diurese. *Archiv für experimentelle Pathol. und Pharmakol.*, 1908.

d'après lesquels le chlorure de calcium en injection intraveineuse a une influence diurétique à peu près analogue à celle du chlorure de sodium.

Le chlorure de calcium, d'après Fourcroy, Waburton Begbie, augmenterait aussi les sécrétions salivaire et sudorale.

Depuis ces travaux, nombre de thérapeutes ont insisté sur l'action favorable du calcium, sur les combustions organiques et les échanges, et Crombie attribue à cette propriété les effets favorables qu'il a observés dans la pneumonie.

CHAPITRE IV

ACTION DU CHLORURE DE CALCIUM SUR LE SANG. SON ROLE DANS LA COAGULATION, SON EMPLOI CONTRE LES HÉMORRAGIES

Georges Spillmann (1) et Devaux avaient étudié l'action du chlorure de calcium sur le sang. Ils ont analysé les gaz du sang d'un lapin qui absorbait chaque jour par voie stomacale 20 centigrammes de chlorure de calcium. Ils ont constaté une augmentation de l'oxygène et une diminution de l'acide carbonique. De plus la quantité d'hémoglobine était augmentée et passait de 0 gr. 058 à 0 gr. 072.

Rabuteau (2) a constaté que chez le chien qui a succombé à une dose toxique de chlorure de calcium, *les globules demeurent plus longtemps intacts qu'à l'état ordinaire.*

Ce n'est que beaucoup plus tard qu'on a connu son rôle dans la coagulation du sang et les nombreux emplois thérapeutiques qui en résultent.

Les sels de calcium augmentent la coagulabilité du sang, les travaux d'Arthus et Pagès, Pekelharing, Lilienfeld, Alex. Schmidt, Hammarsten ont démontré cette propriété.

Privé de chaux le sang est incoagulable, s'il est additionné d'une certaine quantité de chaux, sa coagulation est accélérée ; en présence d'un excès de chaux, le sang redevient incoagulable.

(1) Georges Spillmann, *Le chlorure de calcium.* Thèse de Nancy, 1886.

(2) Rabuteau et Ducoudray, *Comptes rendus de l'Académie des sciences,* 10 février 1873.

Les auteurs ne sont pas absolument d'accord sur le processus qui préside à la coagulation. On admet généralement que la coagulation du sang et la formation de fibrine résultent de l'action d'un ferment, la plasmase ou thrombine ou matière fibrinoplastique sur une substance albuminoïde : la matière fibrinogène. Celle-ci est en dissolution dans le plasma du sang, la plasmase est contenue dans les leucocytes qui la laissent exsuder en se détruisant hors des vaisseaux sanguins ou au contact d'une lésion des parois vasculaires (1).

Le processus de coagulation offre d'ailleurs une très grande complexité. On sait que les ferments sécrétés par les cellules de nos organes ne sont pas d'abord actifs ; pour le devenir, ils ont besoin d'autres substances désignées sous le nom de kinases qui les font passer de l'état de proferments inactifs à l'état de ferments actifs. Ces règles s'appliquent à la production de la plasmase. Il résulte des travaux de Schmidt, d'Arthus, de Morawitz (2), que la plasmase n'est pas un ferment unique et que sa production est le résultat d'une série d'élaborations cellulaires et de transformations chimiques dans lesquelles doivent intervenir les sels de calcium. Leur présence est nécessaire pour transformer la prothrombine ou profibrin-ferment en fibrin-ferment capable d'agir sur le fibrinogène pour former la fibrine par un véritable processus de précipitations mutuelles des colloïdes (3).

Pour Morawitz les contradictions que l'on trouve entre les résultats d'Albert Schmidt et d'Arthus, s'expliquent par l'existence de deux prothrombines, l'une est activée uniquement par les ions calcium (Arthus, Pekelharing), l'autre qui est celle d'Albert Schmidt peut être activée par les acides et les alcalis, en l'absence de calcium.

La présence de calcium dans le sang à l'état d'ion au

(1) Marcel Labbé, L'hémophilie. *Revue de médecine*, 10 février 1908.
(2) Morawitz, Contribution à l'étude de la coagulation du sang. *Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie*, 1904, p. 133-141.
(3) Nolf, Contribution à l'étude de la coagulation du sang. *Archives internationales de physiologie*, 1906, p. 166.

moment de la coagulation a été établie par Sabattani (1). Ce fait est à noter, car généralement dans les liquides de l'organisme, le calcium n'est pas libre, mais uni aux protéides. Pour que la coagulation se produise, des traces de sels de chaux, une concentration minima du calcium-ion est nécessaire. Il s'agit probablement, d'après Sabattani, de quelques milligrammes de calcium-ion par litre de sang.

Aussi une proportion très faible d'un sel décalcifiant, citrate de soude à 2 ou 3 p. 1000, oxalate alcalin dans la proportion de 1 à 1,5 pour 1000 en précipitant le calcium utilisable à l'état d'oxalate de chaux, ou en l'immobilisant, rend le sang incoagulable. Il suffit d'ajouter ensuite du chlorure de calcium en tout autre sel du même métal pour que le sang coagule en quelques minutes. Des faits analogues se produisent quand on additionne le lait de 2 à 3 pour 1000 de citrate de soude (2).

De même les expériences de Sabattani (3), de Coleman (4) qui ont injecté des sels décalcifiants de soude, de potasse, de magnésie, ont montré que l'action anti-coagulante comparée de ces sels est d'autant plus grande que la concentration du calcium-ion en leur présence devient moindre. Il suffit de 1 gr. 7 de citrate trisodique par litre de sang pour empêcher la coagulation.

(1) Sabattani, Le calcium dans la coagulation du sang. *Archives italiennes de Biologie*, 1903, p. 333-375.

(2) Arthus et Pagès, *Archives de Physiologie*, 1890, p. 739 ; Maurice Arthus, De l'action anti-coagulante du citrate de soude. *Société de Biologie*, 10 mai 1902.

(3) Luigi Sabattani, Le calcium-ion dans la coagulation du sang. *Société de Biologie*, 1902, et *Archives italiennes de Biologie*, 1903.

(4) Coleman, *Biochemical Journal*, vol. II, n° 4, p. 184 à 205.

Ces différentes actions antagonistes des réactifs décalcifiants, leur rôle anti-coagulant sont importants à connaître bien que nous relèverons l'emploi courant des citrons et de l'acide citrique dans le traitement de processus hémorragiques. Doit-on attribuer leur action aux faits exposés par Fleig et Lefébure (1) démontrant que l'activité du fibrinferment est favorisée par des doses moyennes de calcium, entravée par des doses fortes, phénomène habituel en physiologie ; souvent, au-delà de la limite fixée, les diastases ont une action opposée. L'incoagulabilité du sang devient absolue lorsque la concentration du sang en sel de calcium atteint 1,30 à 2 pour 100 environ, quelquefois 4 pour 100.

Il resterait à démontrer l'existence clinique de ce double facteur hémorragique, l'absence et l'excès de calcium dans le sang.

Ce dernier fait expliquerait peut-être l'opinion contradictoire de P. Regoli (2) qui de ses recherches au laboratoire de Sabattani à Cagliani conclut à l'absence totale de propriété coagulante du chlorure de calcium. Silvestri a obtenu des résultats à peu près comparables, mais les attribue à l'excès de concentration calcique. Horne (3) avait observé que les sels de calcium ajoutés dans la proportion de 0 gr. 50 pour 100 retardent beaucoup la coagulation.

L'incoagulabilité due à un excès de sel de chaux ne résulte pas de la destruction d'un des éléments utiles à la

(1) Fleig et Lefébure, De l'influence de l'hypercalcification sur la coagulation du sang. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, n° 4, 1902.

(2) P. Regoli, Sull uso del calcio come emostatico. *Rivista critica di clinica medica*, anno III, 1902.

(3) Horne, *Journal of Physiology*, XIX, 4. 356.

coagulation, car il suffit d'ajouter de l'eau pure au sang hypercalcifié pour supprimer l'action anti-coagulante.

Ces différentes notions biologiques permettent de prévoir l'emploi thérapeutique du chlorure de calcium contre les hémorragies, l'*utilité de doses faibles de calcium*, le *danger de doses fortes*.

Wright, en 1893, étudiant l'action des sels de calcium avait obtenu cliniquement des résultats comparables à ceux que l'on observe *in vitro* Il avait insisté également sur l'utilité des doses faibles de calcium.

Le premier il a préconisé l'emploi des sels de calcium contre les hémorragies, et déclaré dans une série de publications que le *chlorure de calcium absorbé par le tube digestif accélère la coagulation* et facilite l'arrêt des hémorragies ; l'action se manifeste quelques heures après l'absorption des premières doses de médicament.

Vingt-quatre heures après l'ingestion d'une dose modérée de chlorure de calcium, le sang coagule en une minute et demie au lieu de cinq minutes comme auparavant (la coagulation étant observée au coagulomètre de Wright).

Quand on soumet, suivant Wright, des sujets à une *administration prolongée* de chlorure de calcium, la *coagulabilité du sang augmente jusqu'à un maximum*, mais souvent, malgré la continuation des traitements, *elle diminue ensuite* ; il suffit alors de cesser le traitement et de le reprendre au bout de quelques jours pour pouvoir de nouveau augmenter la coagulabilité du sang (1).

Depuis ces premiers essais, les publications se sont

(1) Bezançon et Labbé, *Traité d'hématologie*, p. 57 ; Paris, G. Steinheil, 1904.

multipliées. Clifford-Perry (1), Manuel Simpson (2), Bryant, Wallis (3), Fussel, Hogner R. (4), ont signalé des cas où le chlorure de calcium eut un effet favorable.

Caspari avait déjà fait des tentatives heureuses, avec le phosphate de calcium dans l'hématurie, l'enterroragie, l'hémoptysie ; Silvestri (5), après s'être servi d'hypophosphite de chaux, a préconisé le chlorure de calcium. Cet auteur, à la suite de recherches expérimentales des plus intéressantes, se demande si le chlorure de calcium n'agit pas par un double processus de coagulation et de constriction des vaisseaux. Cette propriété vaso-constrictive signalée déjà par Lauder Brunton est admise par Silvestri comme facteur secondaire dans l'action hémostatique du chlorure de calcium.

Suivant H. G. Beyer (6), le chlorure de calcium aurait une action stimulante sur les ganglions vaso-moteurs et il explique ainsi son pouvoir vaso-constricteur.

En France Dastre, P. Carnot ont justifié par la physiologie, l'histologie et la clinique l'emploi du chlorure de calcium comme hémostatique.

On l'a utilisé, contre des hémorragies spontanées au cours

(1) Clifford-Perry, *Journal of americ. association*, 13 mars 1897.

(2) Manuel Simpsom, *The Lancet*, 13 mars 1899.

(3) Wallis, *British med. Journal*, 10 mai 1902.

(4) Hogner R., *Chloride of lime as an hæmostatic. Eura.* Stockolm, 1897, 519-572.

(5) Silvestri. Sull'uso del calcio come emostatico, *Gazetta degli ospedali*, 14 juin 1903, 754-756 et Sull'azione hemostatica del sale di calcio. Nota preliminare, *Gazetta d.ospedali*, 1898.

(6) H. G. Beyer, The direct action of calcium salts ou the blood vessels. *Med. News*, 4 septembre 1886.

des diverses diathèses hémorragiques ou de processus ulcéreux viscéraux.

On l'a appliqué directement *sur des plaies des téguments ou des muqueuses*, on l'a employé par *voie gastrique*, par *voie rectale* et même par *voie sous-cutanée*; nous discuterons dans un chapitre spécial la valeur de ces différents modes d'emploi.

Sur des plaies, Wright et après lui de nombreux praticiens ont employé le chlorure de calcium en solution à 1 p. 100 avec des résultats favorables. Kennicutt (1) propose d'y ajouter du carbonate de chaux pulvérisé ou une solution de nucléo-albumine à 1 p. 6 et Wright (2) a préconisé l'emploi local sur des surfaces saignantes dans l'hémophilie d'une pâte faite avec de la chaux finement pulvérisée additionnée d'une solution de chlorure de calcium à 1/2 p. 100.

Dans les hémorragies des diverses muqueuses son emploi a donné également de bons résultats, soit dans les *épistaxis*, où il a pris place à côté de l'antipyrine et de l'eau oxygénée au lieu du perchlorure de fer ; on l'utilise contre *les hémorragies consécutives à l'avulsion dentaire et d'autres hémorragies buccales*.

Surveyor a signalé un cas dans lequel une hémorragie grave des gencives était arrêtée par application de phosphate de chaux.

Dans *les hémorragies du tube digestif*, le chlorure de calcium a été préconisé : soit dans les *hématémèses* où Paul Carnot (3) a obtenu plusieurs fois la guérison d'hémorragies considérables et inquiétantes ; soit dans les *hémorra-*

(1) Kennicutt, *Moniteur thérapeutique*, février 1906.
(2) Wright, *The Lancet*, janvier 1896, p. 159.
(3) P. Carnot, *La médication hémostatique*.

gies intestinales. M. Mathieu le préconise dans les hémorragies intestinales de la fièvre typhoïde, soit par voie buccale, soit par voie intestinale à la dose de 1 gramme à 1 gr. 50 ajoutée à des lavements de 1 litre à 48° (1). L'emploi ne doit pas en être prolongé plus de trois ou quatre jours. Roger, Chantemesse (2), Launois, P. Carnot, ont obtenu également de bons résultats avec ce procédé.

Les doses de 12 grammes par 24 heures, auxquelles Roger arrive progressivement dans quelques cas, ne paraissent pas plus actives d'après les données de l'expérimentation.

L'emploi du calcium dans la fièvre typhoïde est d'autant plus indiqué qu'il y a dans cette maladie, d'après Pierallini (3), une élimination considérable de chaux, et en outre une rétention chlorurée qui se traduit par un œdème léger et diffus qu'on observe parfois.

Mais cette déminéralisation ne se prolonge pas et Wrigt (4) croit que la thrombose si fréquente au déclin et dans la convalescence de la fièvre typhoïde est due à un excès de calcium dans le plasma dépendant du régime lacté auquel sont soumis généralement les malades, excès de calcium qui triplerait la coagulabilité du sang. La thérapeutique recalcifiante devrait donc être surveillée.

Les autres hémorragies du tube digestif ont été également

(1) Louis Pussier, *Traitement des hémorragies du tube digestif par le chlorure de calcium et des lavements chauds.* Thèse de Paris, 1905.

(2) Chantemesse, *Semaine médicale*, 1903, p. 1-3.

(3) Pierallini, Sur l'élimination de la chaux et de la magnésie en rapport avec certaines formes cliniques, *La sperimentale*, 1906, fasc. 1, pp. 59-101.

(4) Wright, *Policlinico*, 1906, p. 698.

traitées par ce procédé et Boas a préconisé le chlorure de calcium en lavement contre les *hémorroïdes*.

Dans les *hémorragies utérines* il a été employé en injection locale et l'élimination rapide de ce sel par les reins et par les urines fait admettre à P. Carnot qu'il agit comme hémostatique local dans les *hématuries*, les néoplasmes ulcérés de la vessie. MM. Roger, P. Carnot croient que son application peut s'étendre aux *néphrites hémorragiques* en l'employant avec précaution. R. Trémolières cite un cas où le traitement obtint plein succès.

Mais il n'est pas certain que le chlorure de calcium ingéré agisse directement, en coagulant le sang au niveau d'une ulcération de l'appareil digestif ou des voies urinaires. En effet, les auteurs qui n'ont pas craint, comme Silvestri (1), d'employer le chlorure de calcium en injection intra-veineuse malgré les accidents de thrombose publiés, ou en injection sous-cutanée malgré la fréquence des eschares observées, ont obtenu, par ces modes d'application, l'arrêt rapide en une demi-heure à une heure d'hémorragies locales, intestinales, nasales, utérines, pulmonaires. Torindo Silvestri va jusqu'à recommander, dans ces cas, l'injection intra-veineuse qu'il considère comme inoffensive et plus efficace que les autres procédés d'absorption. Il emploie des solutions à 1 p. 100 et injecte 100 à 150 centimètres cubes.

D'autre part l'action du chlorure de calcium ingéré sur les hémorragies nasales et sur les hémorragies dues à des

(1) T. Silvestri, Dell azione emostatica delle iniezoni endovenosi di cloruro di calcio. *Gazetta degli ospedali*, 1898 et XXIII, 13 avril 1902, 381-382.

plaies, permet de croire que son mode d'action *in vivo* est plus complexe qu'une simple coagulation locale.

Il est utilisé par voie buccale dans les épistaxis, soit spontanés, sont consécutifs à des opérations, et Wilcox (1) rapporte un cas d'hémorragie nasale post-opératoire qui ne fut arrêté que par l'absorption quotidienne de doses fortes de chlorure de calcium ; administré par la bouche ou par le rectum, il lui a toujours donné de bons résultats. Le Dr Wallis de Londres le recommande également contre les hémorragies parfois graves qui succèdent à l'arrachement des dents.

Dans les *hémoptysies*, il a été longtemps regardé, à la suite des publications de Carnot, de Milian, comme un des médicaments les plus actifs. P. Carnot l'a préconisé et employé systématiquement dans les hémoptysies des tuberculeux ; dans la majorité des cas, l'hémoptysie a cessé rapidement et les récidives ont été rares.

Trémolières rapporte dans sa thèse le cas d'une femme tuberculeuse dont les hémoptysies arrêtées par le chlorure de calcium, reprenaient dès que l'on cessait le traitement. Il était logique également de se demander si la décalcification qui se rencontre chez les tuberculeux ne pouvait être une cause favorisante d'hémoptysie, de même qu'elle est invoquée parmi les facteurs du purpura si souvent signalé dans la tuberculose (2).

(1) Wilcox, *New York medical journal*, 23 mars 1905, p. 617.

(2) L. Robert, *Le purpura hémorragique et la tuberculose chronique*. Thèse de Paris, 1904. — Bensaude et Rivet, *Presse médicale*, 25 juillet 1906.

Nous avons personnellement noté dans le service de notre maître, le Dr Rénon, un cas de purpura chez un tuberculeux. Ce purpura coexistait avec une diminution de la coagulabilité du sang ; le chlorure de

Dès lors le chlorure de calcium deviendrait le remède spécifique de l'hémoptysie.

Récemment toutefois, M. Guinard (1) *lui a refusé toute valeur*, ainsi qu'aux autres coagulants. Personnellement au cours de nombreuses applications de ce traitement, dans le service de M. le D[r] Rénon, nous n'avons enregistré ni sa supériorité, ni son utilité.

On l'a employé également dans les *anévrysmes* (Wright).

Dans les *hémorragies utérines*, il a trouvé un heureux emploi, au cours des métrites, des néoplasmes utérins, et dans la dysménorrhée. Le D[r] G. Gross (2), de Nancy, l'a utilisé dans quatre cas de métrite hémorragique et dans un cas de cancer inopérable de l'utérus. Les pertes dans ce dernier cas diminuèrent assez pour permettre à la malade, auparavant anémiée et tenue au lit, de reprendre sa vie habituelle et les travaux des champs. La dose quotidienne était de 4 grammes.

Lafond-Grellety de Villefranche (3) a exposé en 1901 les résultats favorables qu'il avait obtenus dans des règles d'abondance exagérée. Il emploie le chlorure de calcium à la dose de 1 gr. 50 par jour, pendant les 8 jours qui précèdent les règles. Il considère comme contre-indication l'existence d'une lésion rénale. Notre ami le D[r] Paul Hébert nous

calcium eut dans ce cas un effet favorable sur la coagulation qui, au bout de quatre jours dans les mêmes conditions d'appréciation se produisait en 12 minutes au lieu de 18.

(1) Guinard, *Société des études scientifiques sur la tuberculose*, août 1908.

(2) G. Gross, Emploi du calcium dans la métrite hémorragique. *Semaine médicale*, 28 mai 1902, p. 184.

(3) Lafond-Grellety, *Gazette hebdomadaire de Bordeaux*, 17 mars, 18 septembre 1901. Voir *Semaine médicale*, 20 mars 1901.

a dit avoir appliqué le même traitement avec succès dans quelques cas de ménorrhagies des jeunes filles ; dans un des cas après huit jours d'absorption quotidienne de 1 gramme de chlorure de calcium, les règles qui jusqu'alors se prolongeaient pendant 8 jours, ne durèrent que 5 jours. Plus récemment Rozoff (1) a publié des résultats analogues ; il préconise même les injections sous-cutanées comme emménagogues. Cette action emménagogue du chlorure de calcium était déjà connue des anciens gynécologues et signalée dès 1867 (2).

Nous en avons nous-même obtenu dans 2 cas sur 6 de bons résultats ; dans un des cas, l'abondance des règles avait comme corollaire, des accès de migraine, et les deux accidents furent améliorés parallèlement. Ce fait est à rapprocher de l'opinion de Bell (3) qui admet que le sang des règles élimine une grande quantité de sels de calcium. Il y aurait donc là un véritable cercle vicieux et les métrorrhagies produiraient une tendance aux hémorragies de toutes natures. De plus nous relaterons plus loin, la fréquence et la nature spéciale des céphalées consécutives aux métrorrhagies, céphalées que certains considèrent comme dues à une insuffisance de sels de chaux au niveau de l'encéphale.

Le rôle préventif plus que curateur du chlorure de calcium devait être mis à contribution dans les opérations. Wright, Carnot l'ont préconisé pour restreindre *les hémorragies opératoires.*

(1) Rozoff, Chloride of calcium as an hemostatic. *Gynecology Terapya*, St-Pétersbourg, 1906, 185-193.
(2) *Dictionnaire* Jaccoud.
(3) Bell, *British medical journal*, n° 24, 1906.

Deaver de Cleveland (1) emploie systématiquement le chlorure de calcium à la dose de 1 gr. 50 par jour avant les opérations sur le foie.

Plus récemment Toubert (2) a employé régulièrement dans son service de chirurgie, le chlorure de calcium, à la dose de 3 grammes en deux ou trois fois, l'avant-veille et toujours la veille des opérations, la dernière prise étant absorbée quelques heures seulement avant l'intervention. Dans tous les cas, l'*hémostase* immédiate ou éloignée lui a paru parfaite et *plus facile à obtenir*. L'hémostase par tamponnement est devenue plus rapide et plus aisée. Le nombre des ligatures à pratiquer a été très réduit, les hémorragies secondaires et les hématomes ont été beaucoup plus rares, même après les interventions qui y exposent le plus.

Les opérations de chirurgie spéciale, oculaires, nasales, laryngées, seront facilitées par la même précaution préalable.

Nous dirons plus loin que l'on peut appliquer aux accouchements, qui sont souvent de véritables opérations sanglantes, le même traitement préventif, et que l'état de décalcification spécial de la femme enceinte à terme l'indique particulièrement.

Dans les *diathèses hémorragipares*, le chlorure de calcium donne souvent de bons résultats.

Dans l'*hémophilie* (3) il est depuis longtemps utilisé, et P.-E. Weil distingue trois formes d'hémophilie dont l'une

(1) Deaver de Cleveland, *Semaine médicale*, 1903, p. 74.

(2) Toubert, *Bulletins de la Société de chirurgie*, 17 janvier 1906.

(3) Marcel Labbé, L'hémophilie, pathogénie et traitement. *Revue de médecine*, 10 février 1908.

relèverait d'une insuffisance des sels de chaux, ce qui expliquerait les succès obtenus dans quelques cas avec le traitement calcique. Celui-ci semble restreindre la fréquence et l'abondance des hémorragies.

Dans un cas de Parry (1) l'ingestion de chlorure de calcium a pu arrêter des hémorragies qui avaient résisté aux autres médications ; le traitement institué à plusieurs reprises a produit chaque fois les mêmes effets. Apert et Rabé l'ont employé pendant longtemps chez un enfant hémophile à la dose de 1 gramme par jour.

Le chlorure de calcium donné à titre préventif a permis de pratiquer des opérations chez les hémophiles sans accident. E. Wallis (2) cite le cas d'une hémophile qui saigna 36 heures à la suite de l'avulsion d'une dent ; grâce à l'ingestion préalable de chlorure de calcium, d'autres dents purent être extraites sans hémorragie. Mais c'est surtout Wright (3), Clifford Perry (4), Manuel Simpson (5), Bryant, Fusset, et en France P. Carnot, Toubert qui l'ont dans ce cas préconisé et ont rapporté des effets favorables.

Ce sel pris à l'intérieur paraît donc exercer une action chez certains hémophiles, et Wright (6) attribue à un instinct de défense contre l'hémophilie l'habitude de certains en-

(1) Parry E. W., A case of hæmophilia illustrating the value of calcium chloride as a local styptique. *The Lancet*, 21 février 1903.

(2) E. Wallis, *British med. journal*, 10 mai 1902. *Semaine médicale*, 14 mai 1902, p. 168.

(3) Wright, *British med. journal*, 29 juillet 1893 et 13 juillet 1894, p. 59.

(4) Clifford Perry, *Journal of american association*, 13 mars 1897.

(5) Manuel Simpson, *The Lancet*, 13 mars 1899. Wright et Paramore, *The Lancet*, 14 octobre 1905, p. 1096.

(6) Wright, *The Lancet*, janvier 1896, p. 159.

fants de manger du plâtre, du mortier et autres substances semblables. Le même auteur insiste sur le danger pour les hémophiles de l'*absorption du vin* qui amène une diminution de la coagulabilité, par l'alcool et les acides tartrique et citrique qui suppriment les sels de chaux du sang. L'aggravation nocturne des hémorragies hémophiliques pourrait peut-être résulter de la diminution nocturne d'acide carbonique.

Wright, en même temps qu'il prescrit le chlorure de calcium, proscrit l'alcool et les acides végétaux : maliques, citriques, oxaliques, qui forment des sels de chaux insolubles, il recommande d'augmenter l'acide carbonique du sang et il a traité par des inhalations d'acide carbonique la tuberculose pulmonaire, parallèlement au traitement recalcifiant. Il est intéressant de remarquer à ce sujet que dans la maladie de Barlow, dans certains états hémorragiques, et dans certains cas d'hémophilie, l'emploi du citron est souvent suivi d'heureux effets, alors que d'après Wright il doit être sévèrement défendu. Peut-être dans la maladie de Barlow par exemple, y a-t-il mise en liberté d'une plus grande quantité de chaux, d'où sursaturation qui diminue au lieu de l'augmenter la coagulation du sang.

L'action du chlorure de calcium dans l'hémophilie est à rapprocher de son antagonisme avec les peptones. Dans l'hémophilie, en effet, existe souvent de la leucopénie avec mononucléose relative, formule analogue à celle que présentent des sangs rendus incoagulables par les injections de peptone. Or Pekelharing a démontré que *les peptones ont une grande affinité pour les sels de calcium* et croit que leur action toxique est due à l'absorption du calcium des tissus, d'où une diminution de coagulabilité du sang, une

chute de la pression artérielle, l'arrêt des sécrétions. Ces symptômes sont prévenus si l'on injecte auparavant à l'animal du chlorure de calcium.

Mais si le chlorure de calcium empêche ou arrête des hémorragies chez les hémophiles, il ne guérit pas l'hémophilie et le traitement doit être poursuivi indéfiniment. De plus les résultats ne sont pas constants.

Wright a cité le cas d'un hémophile chez lequel le chlorure de calcium ralentissait la coagulation, et ce résultat est fréquent si on prolonge plus de trois ou quatre jours son emploi.

Sahli, de Berne, doute de l'efficacité du chlorure de calcium dans l'hémophilie et Marcel Labbé n'observe que des résultats négatifs. Chez une hémophile que nous avons personnellement étudiée, nous n'avons obtenu ni disparition des hémorragies (épistaxis, ecchymoses et purpura), ni accélération de la coagulation. Celle-ci du reste n'était pas sensiblement diminuée.

De son étude sur l'hémophilie, Marcel Labbé conclut avec raison que l'action coagulante du chlorure de calcium n'est pas aussi solidement établie qu'on le croyait et que, pour connaître les conditions précises dans lesquelles il agit, de nouvelles observations sont nécessaires.

Du reste *in vitro*, le chlorure de calcium hâte la coagulation du sang proportionnellement moins chez les hémophiles que chez les sujets normaux ; chez les hémophiles le sérum frais humain ou animal a une action plus marquée (P. E. Weil) (1).

(1) P.-E. Weil, La coagulation du sang dans les états hémorragiques. *Société de biologie*, 8 décembre 1906.

Il provoque dans le purpura la rétractilité d'un caillot, non spontanément rétractile (1) et dans le *purpura hémorragique*, Wright, Apert et Rabé (2) en ont préconisé l'emploi. P. Carnot l'a employé avec succès dans les hémorragies des hépatiques.

Dans les *maladies infectieuses à tendance hémorragipare*, on a utilis éle chlorure de calcium. Roger (3) qui considère le chlorure de calcium comme un des meilleurs agents hémostatiques l'a employé dans la variole hémorragique, dans les scarlatines malignes.

Les docteurs Peaudeleu de Nice et Barraya (4) lui ont également reconnu une action très favorable dans les hémorragies de la variole. Il agit surtout dans les formes secondaires ; dans les formes primitives le médicament n'a pas le temps d'agir. Ils l'ont employé par ingestion et en injection hypodermique.

Vincent et Dopter (5) l'ont utilisé avec succès dans la *fièvre bilieuse hématurique*, mais ces auteurs admettent que cette affection, bien que survenant chez des paludéens, dépend en ce qui concerne l'hémoglobinhémie et l'hémoglobinurie de facteurs divers : absorption de quinine, d'antipyrine, alcoolisme aigu, refroidissement. La quinine et l'antipyrine sont en effet hémolysants. C'est contre cette

(1) Lenoble, *Arch. de méd. expérim.*, 1er mai 1903 ; Sicard, Caractères relatifs au sérum sanguin dans certaines variétés de purpura hémorragique. *Soc. de biol.*, 1898 ; Grenet, Thèse de Paris, 1905.

(2) Apert et Rabé, Maladie de Werlhoff à forme chronique. *Bull. méd.*, 21 novembre 1897.

(3) H. Roger, Le chlorure de calcium dans les hémorragies des maladies infectieuses. *Revue générale de clinique et de thérapeutique*, 1903.

(4) Peaudeleu et Barraya, *Marseille médical*, 1903.

(5) Vincent, *Société de Biologie*, 16 décembre 1905 ; Vincent et Dopter, 7 février 1907.

hémolyse que peut agir et qu'agit d'après eux le chlorure de calcium donné à la dose de 4 à 6 grammes par jour ou injecté à la dose de 1 à 2 grammes dans du sérum physiologique.

Chez certains sujets on peut à volonté provoquer, prévenir ou arrêter la crise hémoglobinhémique en donnant isolément ou successivement la quinine et le chlorure de calcium.

L'hémolyse quinique paraît due pour ces auteurs (1) à la déminéralisation des globules rouges ; il suffit de prélever 3 centimètres cubes d'émulsion globulaire, et de les mettre pendant 18 heures en contact avec 1 goutte d'une solution à 1 pour 10 de chlorure de calcium pour que les globules ainsi traités et minéralisés présentent après lavage une résistance beaucoup plus grande et même normale (0,41 au lieu de 0, 46 de NaCl).

Ruffer et Crendiropoulo (2) ont signalé l'action antagoniste du chlorure de calcium vis-à-vis des sérums anti-hémolytiques.

Nous voyons, de tout ce qui précède, la faveur obtenue par le chlorure de calcium comme agent hémostatique. Quand les accidents qui ont dans quelques cas suivi les injections de gélatine ont fait hésiter à l'employer, le chlorure de calcium lui fut préféré (3). Du reste on a pensé que l'*action anti-coagulante de la gélatine est due aux sels de chaux qu'elle contient* ; privée de chaux elle perd sa propriété coagulante d'après Camus et Gley (4). Dastre et Floresco (5) pensent que la gélatine agit surtout par son aci-

(1) Vincent et Dopter, *Société de Biologie*, 17 février 1907.

(2) Ruffer et Crendiropoulo, *Société de Biologie*, 13 janvier 1906.

(3) Zibell, Varum wirk die Gelatine hœmostatisch. *Münchener med. Woch.*, n° 42, 15 octobre 1901.

(4) Gley et Camus, *Semaine médicale*, 1903, 111 à 113.

(5) Dastre et Floresco, *Archives de Physiologie*, 1897, p. 217.

dité, car la gélatine neutralisée n'a plus d'action coagulante (1). Suivant L. Carnot, la gélatine agit par la leucocytose qu'elle provoque et par la sécrétion de plasmase qui en résulte ; processus analogue à celui que l'on observe dans la pneumonie où la leucocytose s'accompagne d'hyperinose. Cependant la leucocytose ne paraît pass uffisante seule, Coleman a montré que les leucocytoses consécutives à des injections hypodermiques de chlorure de sodium amènent une diminution de la coagulabilité. Peut-être cette dernière action est-elle due à l'antagonisme du sodium qui inhibe l'action du calcium dans l'organisme.

Mais l'action sur les globules rouges du chlorure de calcium ne paraît pas le seul élément en jeu et Wright, comparant les formules de certaines hémophilies et de la cachexie palustre, insiste sur l'association dans les deux cas de l'hypocoagulabilité et d'une hypoleucocytose parfois considérable, elle atteignait dans un cas 400 leucocytes par millimètre cube.

Le problème du mode d'action du chlorure de calcium persiste, en effet, en entier et quelques détails seulement en ont été fixés.

Vincent et Dopter (2) ont surtout étudié son rôle anti-hémolysant et nous avons déjà, à propos de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, signalé son action favorable dans l'hémolyse quinique ou dans l'hémolyse due à l'antipyrine.

(1) Floresco, *Archives de Physiologie*, 1897, p. 776.

(2) Vincent et Dopter, Pouvoir anti-hémolysant *in vitro* du chlorure de calcium et des chlorures de quelques métaux appartenant à la même famille. *Société de Biologie*, 16 décembre 1905. Vincent, Dopter et Billet, Influence du chlorure de calcium sur les hémolysines bactériennes. *Société de Biologie*, 3 mars 1906.

Ce pouvoir anti-hémolysant s'exerce aussi contre d'autres agents, *in vitro*, contre le sérum antihumain par exemple. Mais il n'existe pas contre l'hémolyse due à la congélation du sang suivie de chauffage à 37°, non plus que contre les bactériolysines (staphylolysine, tétanolysine, typholysine, colilysine), qu'il semble au contraire favoriser.

Il n'agit pas non plus contre les solutions alcalines faibles d'ammoniaque, de soude, de potasse. Il possède une action légère contre les solutions faibles d'alcool et d'acétone, d'éther, la glycérine et manifeste contre le pyrogallol, les silicates, le sulfure de carbone.

Il agit également contre les venins et a sur eux un effet inverse de celui qu'il possède sur les hémolysines bactériennes.

Widal et Abrami (1) examinant la résistance globulaire au cours des ictères hémolytiques ont tenté de consolider les globules fragiles en les soumettant pendant un temps variable à l'action de solutions isotoniques de chlorure de calcium, baryum, magnésium, strontium, ils n'ont obtenu qu'une consolidation minime, et *in vivo*, ils n'ont pas observé d'augmentation de la résistance globulaire, ni de diminution des symptômes après 15 jours de traitement par le chlorure de calcium au cours d'un ictère hémolytique.

L'action du chlorure de calcium sur les globules rouges n'expliquerait pas du reste son rôle coagulant, et le problème reste irrésolu.

Les différents faits que nous avons étudiés conduisent à rechercher si le sérum physiologique employé au cours des hémorragies ne pourrait être modifié. En effet, contre l'opinion habituellement admise, certains auteurs parmi lesquels Coleman (2) démontrent que l'injection sous-cutanée de sérum salé ordinaire diminue considérablement la coagulabilité du sang, et Fleig émet la même opinion.

(1) Widal et Abrami, Les ictères hémolytiques. *Société médicale des hôpitaux*, 8 novembre 1907.

(2) Coleman, The coagulation of blood and the effect of certain drags and toxins upon it. *Biochemical Journal.*, vol. II, n° 4, p. 184-205.

Claisse (1) a également noté la diminution des leucocytes dans les infections à la suite des injections salines massives. et Maurel (2), étudiant *in vitro* l'action du chlorure de sodium sur du sang humain, conclut que les leucocytes sont plus sensibles et résistent moins à ce sel que les hématies.

On peut se demander avec Pierallini, si dans les maladies fébriles la tendance hémorragipare n'a pas parmi ses causes la rétention chlorurée, d'où une décalcification sanguine relative.

L'addition au sérum d'une quantité suffisante *de chlorure de calcium* aurait ces avantages de supprimer l'action nocive du chlorure de sodium, d'augmenter la coagulation, d'agir peut-être sur la tonicité des vaisseaux comme l'admettent Beyer, Lauder Brunton et Silvestri, d'augmenter la tonicité du cœur, comme nous le verrons dans la suite.

La formule de sérum proposée par Fleig (3) de Montpel-

(1) Claisse, *Société de Biologie*, 18 juillet 1896, p. 806.

(2) Maurel, *Société de Biologie*, 13 février 1897.

(3) Fleig, Effets comparés des transfusions d'eau salée pure et de sérums artificiels à minéralisation complexe dans les hémorragies. *Société de Biologie*, 6 juillet 1908.

La formule du sérum proposé par Fleig est la suivante :

Chlorure de sodium pur.	6 gr. 50 à 8 gr.
Chlorure de potassium	0 » 20 à 0 » 50
Chlorure de calcium	0 » 50 à 2 et 3 gr.
Sulfate de magnésie	0 » 20 à 0 gr. 50
Bicarbonate de soude	0 » 50 à 1 » 50
Glycéro phosphate de soude	0 » 70 à 2 »
Glucose (facultatif).	1 » à 5 »
Eau distillée stérilisée	qs. pour 1.000
Oxygène à saturation	(facultatif).

C'est ce sérum qu'il a utilisé dans les expériences suivantes :

Chez le lapin, l'hémorragie en nappe, produite par la section du grand

lier, sérum à minéralisation complexe et fortement calcique, paraît répondre à ces desiderata. Le pouvoir coagulant et vaso-constricteur de ce sérum peut en rendre l'emploi précieux, sans compter que suivant les expériences de l'auteur son pouvoir sur la rénovation globulaire est plus accentué.

Dans tous les cas, même sans accepter la formule complexe de ce sérum, l'addition au sérum physiologique habituel de 0 gr. 20 par litre de chlorure de calcium et de 0 gr. 50 de chlorure de potassium pourrait rendre de réels

fessier, s'arrête spontanément au bout de 20 minutes environ, des pinces étant posées sur les artères de calibre suffisant.

Si 3 minutes après qu'elle a commencé, on injecte dans les veines 10 à 15 centimètres cubes d'eau salée à 8 ou 9 p. 1000, on la voit, 5 à 8 minutes plus tard, diminuer et s'arrêter complètement ; mais si, au lieu d'eau salée simple, on injecte des mêmes quantités de sérum contenant une proportion élevée de sels de chaux, 1 gr. 5 à 3 p. 1000, les mêmes effets se produisent 1 minute 15 secondes à 4 minutes après l'injection. De plus si le sérum est administré avant qu'on pratique la section musculaire, l'hémorragie capillaire de la surface de section est insignifiante et bien moins marquée que si on a injecté de l'eau pure.

Dans le cas de l'eau salée simple, lorsqu'on pratique l'injection pendant l'hémorragie, si au lieu d'employer de petites quantités de sérum, on injecte des doses massives (100 gr. chez le lapin), on n'obtient pas d'effet hémostatique, au contraire ; la dilution trop grande de la masse sanguine ou l'excès de pression momentanée qui peut être provoquée semble expliquer le fait.

Dans le cas de sérum à minéralisation complexe, on peut dans les mêmes conditions obtenir souvent l'effet hémostatique, malgré la hausse de pression due à la présence de certains éléments, en particulier des sels de chaux.

La supériorité des sérums à minéralisation complexe sur l'eau salée ordinaire s'atteste encore par l'étude comparative des effets de ces milieux chez les animaux qui viennent de subir d'abondantes saignées. Si la saignée suivie de la transfusion de sérum artificiel n'est pas mortelle (1/27 du poids du corps chez le lapin, 1/20 chez le chien par exemple) les phénomènes de restauration immédiats et ultérieurs sont nettement plus rapides dans le cas de la transfusion de sérums com-

services, soit à propos d'actes opératoires et d'hémorragies graves, soit au cours de maladies infectieuses.

L'expérience en a du reste été faite par M. Netter (1), par Capitan (2). Netter après deux ans de l'emploi systématique d'un sérum à minéralisation complexe le préfère à la solution salée dite physiologique et au sérum marin.

plexes, ainsi que le montre l'étude des variations du poids et de la rénovation hématopoiétique. De plus une saignée, juste suffisante pour empêcher le rétablissement de l'animal malgré la transfusion consécutive d'eau salée simple, n'est plus mortelle si l'on substitue à l'eau salée les mêmes sérums complexes ; d'après les moyennes obtenues par Fleig chez le lapin par exemple, la quantité minime du sang à soustraire pour que la transfusion d'eau salée reste inefficace est de 1/23 du poids du corps, si la saignée est pratiquée en une fois ; 1/19, 4 si elle est faite en deux fois à une heure d'intervalle, la première saignée ayant été suivie d'une injection de sérum artificiel. Chez le chien pour le cas d'une saignée unique, elle est de 1/18,5. Or ces mêmes saignées suivies de la transfusion de sérums à minéralisation complexe et en particulier de sérums contenant 2 à 3 p. 100 de sels de chaux peuvent encore être supportées par l'animal. La pression sanguine se relève plus facilement vers son taux normal et la rénovation globulaire peut se faire dans les jours qui suivent, assez vite pour éviter le maintien de l'état suraigu d'anémie.

(1) Netter, *Société de pédiatrie de Paris*, 17 octobre 1905, et *Société de Biologie*, 3 février 1906.

(2) Capitan, De l'emploi thérapeutique des liquides de Ringer et de Locke. *Société de Biologie*, 3 février 1900.

CHAPITRE V

LE CHLORURE DE CALCIUM DANS QUELQUES AFFECTIONS DE L'APPAREIL DIGESTIF : DYSPEPSIE, DIARRHÉES, ENTÉROCOLITES ; SON ACTION SUR LE PANCREAS, LA BILE.

Le rôle du calcium *sur la digestion* a été l'objet de nombreux travaux, et nous étudierons successivement son action sur les fonctions gastriques et intestinales.

Sur la digestion gastrique, le chlorure de calcium ne semble pas avoir d'action nocive ; certains auteurs : P. Carnot, Toubert, Peaudeleu, etc. insistent sur son incompatibilité avec le lait, le chlorure de calcium coagulant la caséine, mais la plupart des thérapeutes recommandent de l'absorber dans du lait et Germain Sée l'a employé pour faciliter la digestion du lait, par la précipitation des acides gras organiques.

Ce médicament est bien toléré à dose faible ou moyenne ainsi que l'avait déjà fait remarquer Arthur Davies (1) qui avait prolongé son emploi pendant 12 mois à la dose de 40 à 120 grains par jour sans obtenir d'autre accident qu'une sensation légère de brûlure gastrique le matin.

Cependant Begbie (2) signalait des nausées, des vomissements, des défaillances consécutives à son emploi et

(1) Arthur Davies, *Practitionner*, London, 1886,12-17.
(2) Begbie, *Edinburgh med. and surg. journal*, 1872, 47-57.

Spillmann (1) écrit que le chlorure de calcium à dose massive est un poison irritant.

Thomas Beddoes en administrant 6 grammes à un chien de six mois, provoque la mort de l'animal en six heures et constate une congestion marquée de la muqueuse gastrique.

Chez l'homme, à dose élevée, il provoque, outre des vomissements, de la diarrhée et des évacuations alvines avec douleur à l'hypogastre.

A la suite de son ingestion, nous avons remarqué plusieurs fois de l'intolérance chez des tuberculeux dyspeptiques, les vomissements qu'il provoquait disparaissaient avec la suppression du traitement.

Malgré cette intolérance pour les doses fortes, le chlorure de calcium a été préconisé dans le *traitement des dyspepsies* et des affections de l'estomac par Germain Sée (2).

Celui-ci remarque que la quantité de calcium éliminée par les urines dépasse la moyenne chez les dyspeptiques, il insiste sur le rôle actif qu'il joue dans la digestion du lait qu'il coagule en 15 à 20 minutes, et préconise l'emploi du chlorure de calcium dans les cas d'hypochlorhydrie et quand le lait vomi n'est pas coagulé. Le chlorure de calcium précipite les acides organiques et permet la reconstitution de l'acide chlorhydrique. Il aurait aussi une action antiseptique et enraye la formation des acides de fermentation. Il est capable de supprimer les troubles digestifs résultant de l'usage du lait et il supprime les sensations pénibles et les diarrhées résultant de l'ingestion d'aliments gras, car il

(1) Spillmann, Thèse de Nancy, 1886.

(2) Germain Sée, *Bulletin de l'Académie de médecine de Paris*, 1892, 313-326.

précipite les acides gras sous forme de savon calcaire (1).

Germain Sée conclut : « Pour introduire de la chaux d'une manière sûre dans l'organisme, il faut prescrire les sels de calcium, le bromure et surtout le *chlorure de calcium* qui *contient près du tiers de calcium*. Les préparations de chaux usuelles sont incertaines parce qu'elles sont absorbables au minimum, elles sont éliminées en très petite quantité par les reins, en presque totalité par les intestins. De plus c'est le calcium qui agit favorablement sur l'intestin, lorsqu'on substitue l'iodure de calcium à l'iodure de potassium. »

Germain Sée employait souvent la formule suivante :

Bromure de calcium	āā	50 grammes
Chlorure de calcium		
Eau distillée		500 —

Trois cuillerées à dessert par jour aux repas.

L'un des résultats les plus marqués de cette médication est la disparition des gaz chez les flatulents.

Signalons aussi cette formule antidyspeptique attribuée à Germain Sée et connue sous le nom de poudre Garia :

Carbonate de chaux précipité.
Phosphate de chaux bicalcique.
Lactate de chaux.
Citrate de soude.
Bicarbonate de soude.
Magnésie hydratée.
Chlorhydrate de cocaïne (5 mm. par cuillerée à café).

Nous n'avons pas d'expérience personnelle du rôle favo-

(1) M. Netter, *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 24 novembre 1905, a fait remarquer que cette action du chlorure de calcium sur la digesti-

rable du chlorure de calcium dans les dyspepsies et l'exemple de Germain Sée ne semble pas avoir été activement suivi ; nous dirons seulement que les accidents d'intolérance ont été exceptionnels surtout aux doses faibles. Récemment G. Ross (1), attribuant les dyspepsies post-alimentaires à des troubles du processus calcique, emploie contre elles le lactate de calcium, et sur 23 cas, il relate 16 guérisons et 7 améliorations.

Le Gendre recommande aussi comme digestifs les cachets suivants, à la dose de 3 à 4 par jour :

Phosphate de chaux	āā 0 gr. 50
Carbonate de chaux	
Chlorure de calcium	0 gr. 25

Le rôle du chlorure de calcium dans la *digestion intestinale* a été également discuté ; purgatif suivant les uns, il constipe d'après les autres. Spillmann insiste sur la diarrhée provoquée par les doses fortes, il attribue aux doses modérées une action purgative passagère.

Dorvault (2) le signale aussi comme purgatif. Dujardin-Beaumetz au contraire déclare que, ingéré à la dose de 1 gramme dans une potion, il diminue les sécrétions intestinales. Cette opinion a été confirmée par des études expérimentales récentes.

bilité du lait est à rapprocher de l'action inverse du citrate de soude qui rend le lait incoagulable et qui préconisé par Wright, a été depuis employé avec succès contre les vomissements des nourrissons. Le citrate de soude, comme l'a montré Sabattani immobilise l'ion calcique et fait disparaître l'influence nécessaire de la chaux sur l'action de la présure (Alexander Schmidt de Dorpat et Mlle Aibinder).

(1) G. Ross, *The Lancet*, 20 janvier 1906.

(2) Dorvault, *L'officine*, p. 360.

Chassevant dans l'article Calcium du *Dictionnaire de physiologie* écrit : « Ingéré à hautes doses c'est un purgatif dangereux, car absorbé en trop grande quantité il produit des vertiges, des tremblements de tous les membres, une prostration générale, le pouls devient petit, spasmodique, la mort survient par syncope ainsi que l'a observé Richter. »

Ce sont surtout les travaux de Lœb, de J. Bruce Mac Callum sur le mode d'action des purgatifs salins qui ont fait envisager sous un jour nouveau l'action de ces sels et du chlorure de calcium.

J. B. Mac Callum n'admet pas la théorie de Liebig : « Les purgatifs salins agissent en vertu de leur pression osmotique. » En effet, l'effet purgatif ne se produit qu'avec certains sels particuliers et la concentration de la solution purgative n'augmente pas son action, une solution de sulfate de soude même isotonique conserve son action.

D'après Schmiederberg (1883) les sels purgatifs sont à peine absorbés, leur mode d'action consiste à empêcher l'absorption des liquides contenus dans l'intestin ou sécrétés par lui. G. B. Wallace, Höber (1) arrivent aux mêmes conclusions, mais ces auteurs se demandent si les purgatifs ne retardent pas l'absorption en précipitant le calcium dans la paroi intestinale elle-même.

Cette question fut également étudiée par Hamburger, Cohnheim, Waymouth, Reid. Mac Callum (2) étudiant l'action sur la nutrition de différents sels et l'antagonisme de leurs ions a remarqué que l'action excitante ou déprimante de ces sels sur le système musculaire ou nerveux s'étend aux fonctions intestinales.

Déjà Lœb avait suggéré que l'action des purgatifs était due pro-

(1) Höber, *Archiv für die gesammte Physiologie*, 1898.

(2) John Bruce Mac Callum. Voir Le mode d'action des purgatifs salins d'après J. B. Mac Callum, *Biologie médicale*, septembre 1906. — Ueber die Wirkung der Abfuhr mittel and die Hemmung ihrer Wirkung durch Calciumsalze. *Pfluger's Archiv für die gesammte Physiologie*, 1904. On the action of saline purgatives in rabbits and the counteraction

bablement à l'hyperexcitabilité qu'ils provoquent dans le système neuro-musculaire de l'intestin. J. B. Mac-Callum expérimentant sur des lapins, démontre l'hypothèse de Lœb. Il vérifie les résultats obtenus par Claude Bernard que les sels purgatifs, sulfate de soude ou de magnésie, agissent aussi bien injectés dans les veines qu'absorbés par la voie intestinale. L'hypersécrétion intestinale qu'ils produisent est analogue à celle que font naître la pilocarpine et la physostigmine employées par les vétérinaires et qui sont des excitants des sécrétions glandulaires. Les sels purgatifs sont des excitants des muscles et des nerfs. Ils produisent des contractures, du tétanisme des membres postérieurs, l'exagération des réflexes, l'hyperesthésie cutanée. Sur l'intestin ils ont une action de même ordre. Leur action purgative, comme leur action neuro-excitante peut être inhibée par des sels de chaux comme Lœb l'a prouvé pour le citrate de soude.

Cette action purgative est double, à l'excitation glandulaire s'ajoute du péristaltisme musculaire ; *ces deux processus sont inhibés, presque instantanément, par des injections intra-veineuses de chlorure de calcium*, plus lentement en 10 à 20 minutes par l'ingestion, ou l'injection sous-cutanée de ce sel. Mac-Callum a provoqué et inhibé successivement une action purgative en versant successivement sur des anses intestinales de lapins laparotomisés 3 centimètres cubes d'une solution de citrate de soude à 1 pour 8, puis après lavage au sérum physiologique, 3 centimètres cubes d'une solution de chlorure de calcium à 1 pour 8.

Les mêmes effets ont été obtenus avec les autres sels de soude, fluorure, bromure, iodure, phosphate, tartrate, oxalate.

Les deux éléments : péristaltisme et sécrétion, provoqués par les

of their effect by calcium. *American Journal of physiology*, 1er novembre 1903, 101-110. — The influence of saline purgatives on coops of intestin removed from the body. *Univ. of Calif. publ.*, n° 13, 115-123, March 25, 1904. — On the local application of solutions of saline purgatives to the peritoneal surfaces of the intestin. *American Journal of Physiology*, X, 259-265, 1904. — The action on the intestine of solutions containing two salts. *Univ. of Calif. pub.*, n° 5, p. 47-54, January 7, 1905.

purgatifs, sont également arrêtés si l'on fait agir sur une anse intestinale complètement isolée de son mésentère une solution de chlorure de calcium. Le péristaltisme et la sécrétion qui, dans une solution physiologique, persiste 10 à 20 minutes disparaissent instantanément.

Le chlorure de calcium inhibe également l'action excitante du chlorure de lithium, ou de potassium, mais un mélange de chlorure de lithium et de chlorure de calcium conserve longtemps des contractions à une anse intestinale qui y est plongée ; tandis que les anses témoins plongées dans des solutions de chacun de ces deux sels restent immobiles.

Il en est de même de mélanges à doses efficaces de chlorure de sodium et de chlorure de calcium.

Le chlorure de calcium n'arrête que partiellement le péristaltisme produit par le badigeonnage de la surface péritonéale de l'intestin avec des solutions à 4 pour 100 de bicarbonate de soude, d'extrait sec à 2 pour 100 de cascara sagrada. Il arrête l'action purgative du calomel.

De ces expériences Mac Callum conclut que les purgatifs salins n'agissent pas grâce à la pression osmotique mais en provoquant la sécrétion intestinale. L'action purgative n'est pas une action spécifique, elle porte à la fois sur tous les muscles du corps, sur le système nerveux et glandulaire, en *diminuant la concentration des ions calciques* libres dans l'organisme.

L'anion de presque tous les sels purgatifs précipite en effet le calcium.

Les sels purgatifs n'ont pas besoin d'être absorbés par l'intestin pour agir ; ils agissent plus vite par injection intraveineuse que par ingestion ; pour qu'ils agissent, il faut qu'ils soient absorbés par le sang.

Le rôle décalcifiant des purgatifs nous a paru se mani-

fester par d'autres troubles et nous signalerons dans un chapitre ultérieur, l'apparition constante chez une prédisposée d'accidents migraineux à la suite d'absorption de purgatifs salins.

Un autre de nos malades présentant des œdèmes fugaces en rapport avec des troubles hépatiques, les vit apparaître d'une façon régulière à la suite d'ingestion de citrate de soude. Est-ce à cette donnée qu'est reliée l'opinion populaire, de l'utilité d'une purgation pour faire passer le lait, riche émonctoire de sels de chaux, c'est une hypothèse à vérifier.

Wright (1) a également remarqué que la diminution de la coagulabilité du sang coïncide souvent avec de la diarrhée. La diarrhée et les vomissements et la diminution de coagulabilité sont associés dans la maladie de Werlhof d'après les observations de Osler. La diarrhée apparaît chez le chien dont on diminue la coagulabilité par les injections de peptone. Les troubles hépatiques facteurs de purpura et d'hémorragies diverses s'accompagnent souvent de diarrhée. De même les purgatifs salins diminuent la coagulabilité du sang, les sels de chaux constipent et activent la coagulation.

Nous voyons donc, que le calcium loin d'avoir l'action purgative que certains lui accordent, est au contraire constipant. Wright (2) a déjà signalé que le lait constipe par la chaux qu'il contient, il préconise contre la constipation

(1) WRIGHT, On the association of serous hemorrages with conditions of defectuous Blood coagulability. *The Lancet*, 19 septembre 1896, p. 807.

(2) WRIGHT, *The Lancet*, 22 juillet 1893.

opiniâtre des enfants l'addition au lait d'une certaine quantité (1 pour 400) de citrate de soude qui supprime l'excès de sels de chaux.

De plus on a depuis longtemps administré l'eau de chaux contre la diarrhée, eau de chaux qui ne semble pas agir en neutralisant l'acidité possible du contenu intestinal puisque le chlorure de calcium qui ne neutralise rien paraît plus actif (1).

Ce dernier peut donc être utilisé et nous semble surtout indiqué dans certains cas de diarrhées persistantes, au cours d'états hépatiques avec diminution de la coagulabilité du sang, au cours d'affections rénales où peut-être la rétention de chlorure de sodium joue un rôle dans la genèse des troubles intestinaux, et surtout dans des affections où l'on peut invoquer l'appauvrissement en sels de calcium, neurasthénique, hystérique.

Au contraire, quand il y a inflammation de la muqueuse intestinale, le chlorure de calcium est contre-indiqué par son action irritante.

Nous avons essayé, en nous appuyant sur ces hypothèses, de traiter par l'ingestion de faibles doses de chlorure de calcium plusieurs cas d'*entéro-colites muco-membraneuses*.

L'un des cas s'accompagnait d'hémorragies intestinales, d'épistaxis, de troubles nerveux, d'urticaire. Le chlorure de calcium fut administré à la fois par la voie buccale et en lavement et nous a donné un résultat favorable. La dose employée a été de 2 grammes par jour dont 1 gramme en lavement, pendant 6 jours consécutifs.

Dans un second cas, chez un malade atteint d'entéro-colite muco-

(1) Renaud (de Loches), Note sur l'emploi du lait coupé avec l'eau de chaux dans les diarrhées chroniques. *Bulletin de thérapeutique*, 1833, p. 193.

membraneuse rebelle à tout traitement, le chlorure de calcium donné à la dose de 75 centigrammes par jour a produit au bout de huit jours une amélioration manifeste ; les selles avaient repris leur fréquence et leur aspect normal, et le malade n'est plus revenu depuis à la consultation.

Un autre exemple nous a été fourni par un de nos collègues, il s'agit de l'observation d'une jeune femme, présentant une association d'hémorragies gingivales fréquentes et de crises d'entéro-colite muco-membraneuse. Le traitement par le lactate de calcium produisit une sédation rapide et bientôt une guérison presque absolue de tous les symptômes d'hémorragie et d'entéro-colite.

Nous avons aussi donné du chlorure de calcium dans les diarrhées prolongées et dans un cas le résultat nous a paru intéressant à noter. Il s'agissait d'une femme de 44 ans, présentant une quantité considérable d'albumine, 13 grammes par litre, et une diarrhée permanente qui persistait encore 18 jours après son entrée dans le service du Dr Rénon à la Pitié.

Cette diarrhée disparut du jour au lendemain après l'ingestion de 1 gramme de chlorure de calcium, et 7 jours après, elle n'avait pas reparu. Dans cette observation le chlorure de calcium ne diminua pas la teneur en albumine.

Spillmann avait du reste déjà employé le chlorure de calcium dans les cas d'entérite avec diarrhée chez les enfants.

Enfin sur un lapin en expérience qui présentait de la diarrhée depuis 11 jours, l'ingestion par gavage de 0 gr. 75 de chlorure de calcium en solution concentrée amena du jour au lendemain le retour des selles à l'état normal et d'autres lapins soumis à des injections de chlorure de calcium avaient des selles plus dures que les témoins.

Les expériences de J.B. Mac Callum sur des anses intestinales isolées et imbibées de solutions salines variées pourraient peut-être fournir l'explication de certains phénomènes de parésie intestinale ou d'exagération du péristaltisme au cours de péritonites et de certains états intestinaux. Ces

phénomènes pourraient être traités par des lavages du péritoine, suivant les cas, au sérum chloruré sodique ou avec des sérums faiblement calciques.

Disons toutefois que les théories de John Bruce Mac Callum ont été discutées : Auber arrive à des conclusions diamétralement opposées et n'a pu obtenir d'action purgative chez le lapin par l'injection sous-cutanée ou intra-veineuse de purgatifs. Th. Francke (1) a obtenu, au lieu d'un effet purgatif, de la constipation à la suite d'injection de sulfate de magnésie. Toutefois les injections intra-sanguines de chlorure de calcium lui ont donné des résultats comparables à ceux qu'a rapportés Mac Callum ; ce sel inhibe le péristaltisme intestinal et provoque la constipation.

Depuis, Franck W. Bankroft (2) a repris les travaux de Mac Callum et confirmé ses résultats. Le mécanisme qui détermine la purgation siège dans les parois de l'intestin et il est excité quand les purgatifs salins atteignent les parois en concentration suffisante ; quel que soit le procédé par lequel ils ont été introduits dans l'organisme, soit dans le sang, soit au niveau des parois intestinales, ils immobilisent le calcium d'où leur action.

Honigmann (3) a prouvé qu'il existait au niveau du gros intestin une véritable excrétion de chaux, à laquelle on doit attribuer en partie la condensation des matières fécales. Chez un sujet porteur d'une fistule siégeant immédiatement au-dessus de l'iléon, l'auteur a constaté que la quantité de

(1) Th. Francke, *Archiv für exper. Path.*, vol. 57, p. 5-6.
(2) Franck W. Bankroft, On the relative efficiency of the various methods of administering saline purgatives *Journal of biological chemistery*, vol. 3, n° 3, p. 191-213.
(3) Honigmann cité par Bar, *Pathologie de la grossesse.*

chaux fécale était notablement inférieure à l'élimination rectale. La chaux fécale ne provient donc pas seulement de la ration, elle n'est pas seulement résiduelle, elle est en outre un produit de sécrétion du gros intestin.

On peut en conclure que les lavements qui diminuent la concentration calcique du gros intestin, lavements au sulfate de soude ou au citrate de soude par exemple, doivent théoriquement agir efficacement contre la constipation. Mais leur action est limitée par la faible absorption du gros intestin.

Le chlorure de calcium agit du reste sur l'intestin par d'autres processus, et c'est avant de connaître les travaux de Mac Callum, en nous inspirant des résultats obtenus par Delezenne sur l'*activation pancréatique par les sels de calcium* et de l'augmentation du pouvoir hémolytique et peut-être digestif de la bile signalés par Ruffer et Crendiropoulo (1) en même temps que de l'action générale du calcium sur le système nerveux que nous l'avions employé dans l'entérite muco-membraneuse.

Il est difficile, en effet, de distinguer de l'action intestinale, les actions pancréatiques, biliaires, hépatiques et même l'action qu'exerce le calcium sur le corps thyroïde dont l'influence sur les fonctions digestives a été l'objet de récentes publications.

L'action du calcium sur la sécrétion pancréatique a été étudiée par Delezenne (2).

Celui-ci a montré qu une proportion convenable de calcium est

(1) Ruffer et Crendiropoulo, *Société de Biologie*, 3 évrier 1906.

(2) Delezenne, L'activation du suc pancréatique par les sels de calcium. *Société de Biologie*, 23 juin 1907.

capable d'activer un suc pancréatique inactif. L'action des sels de calcium est à peu près analogue à celle de la kinase intestinale. L'activité des deux substances disparaît en présence de fluorure de sodium qui précipite les sels de calcium à l'état de fluorures insolubles.

Mais les sels de calcium moins actifs que la kinase sont incapables d'activer comme cette dernière du suc pancréatique filtré sur parois de collodion. Cette filtration sépare du suc pancréatique une substance qui sous l'influence du calcium paraît se transformer en agent doué des mêmes propriétés que la kinase intestinale. Les sels de chaux transformeraient cette substance en ferment digestif, comme elles concourent à la formation du fibrin-ferment.

La dose de sels de calcium nécessaires pour activer du suc pancréatique paraît assez considérable, mais une grande partie est utilisée pour neutraliser les phosphates et les carbonates alcalins contenus dans le su pancréatique. Quand le suc pancréatique a été débarrassé des sels capables de précipiter le chlorure de calcium, il suffit d'ajouter une trace de celui-ci pour obtenir l'activation du suc pancréatique étudié.

L'action du chlorure de calcium commence à 1 p. 1000, elle atteint son maximum à 5 p. 1000 et décroît si la concentration s'élève et atteint 10 à 20 p. 1000. Ce phénomène est analogue à celui qu'on observe dans la coagulation du sang. Le calcium est plus actif que toutes les autres substances, baryum, strontium, magnésium, étudiées par l'auteur.

Enfin, les sels de calcium donnent au suc pancréatique inactif la propriété de coaguler une solution de peptone de White à 20 ou 25 p. 100 (1) et cette propriété le suc pancréatique l'acquiert dans les mêmes conditions qu'il acquiert le pouvoir de digérer l'albumine ou de coaguler le lait, même temps perdu, apparition brusque et simultanée des trois propriétés, atténuation progressive et sensiblement

(1) Delezenne et Mouton, Coagulation des solutions de peptone par le suc pancréatique soumis à l'action des sels de calcium. *Société de Biologie*, 21 juillet 1907.

parallèle des trois actions, destruction par la chaleur à la même température, etc.

Avant Delezenne, Rougier (1) a montré que le chlorure de calcium dissout les matières albuminoïdes et qu'en injection il dissout les matières albuminoïdes des kystes séreux et le contenu des kystes sébacés auquel il donne une fluidité propre à le rendre absorbable.

Spillmann a également obtenu des dissolutions de fibrine avec des solutions de chlorure de calcium. Il avait mis dans trois tubes différents 10 grammes de fibrine provenant du sang d'un bœuf. Dans ces tubes les 10 grammes ont été mis pendant 10 heures en présence de 100 grammes de solutions à 5 p. 100 et à 2, 50 p. 100 de chlorure de calcium, le troisième tube ne contenant que de l'eau distillée pure.

L'albumine dissoute a été de 0 gr. 11 dans le premier tube, 0 gr. 10 dans le second, 0 gr. 05 dans le troisième.

On voit donc que le chlorure de calcium jouit de la propriété de dissoudre, en faible proportion, l'albumine, mais cette propriété ne s'exerce qu'à un faible degré et n'a rien de commun avec la digestion de l'albumine dans les expériences de Delezenne.

Les résultats qu'avait obtenus Delezenne ont été confirmés par les expériences de L. Pozeiski (2). Les sucs pancréatiques obtenus chez des chiens morphinisés sous l'influence d'injections répétées de sécrétine sont inactifs vis-à-vis de l'ovalbumine coagulée, or, ils ne contiennent pas de calcium dosable par la méthode de Gummé. Au contraire les sucs de fistule temporaire dont l'écoulement est provoqué par l'injection d'agents sécrétoires plus ou moins toxiques (pilocarpine, peptone, etc.), peuvent manifester par eux-mêmes une action protéolytique parfois très intense. Le suc de pilocarpine (Wertheimer, Camus et Gley) en constitue le véritable type. Or ce suc contient du calcium en quantité très appréciable, parfois même à dose élevée. Il y a un parallélisme évident entre la richesse des sucs de

(1) Rougier, Thèse de Paris, 1881.

(2) L. Pozeiski, Sur le calcium du suc pancréatique. *Société de Biologie*, 21 mars 1908.

pilocarpine en calcium et le degré de leur activité protéolytique. C'est ainsi que des sucs qui renfermaient une forte proportion de calcium soit 0 gr. 119 et 0 gr. 103 p. 1000 digéraient complètement à la dose de 1 centimètre cube, un cube d'albumine, en l'espace de 12 à 24 heures, alors que d'autres sucs qui contenaient 0 gr. 069 et 0 gr. 053 p. 1000 demandaient 40 à 48 heures pour digérer complètement un cube de la même taille.

Quant à l'*action du calcium sur la bile*, nous ne ferons que signaler l'augmentation du pouvoir hémolytique de la bile additionnée de chlorure de calcium, tandis que les autres sels ne favorisent l'hémolyse qu'en solution fortement hypertonique (1).

On peut se demander, et nous reviendrons sur ce sujet, si le calcium ne joue pas un rôle dans l'activité cellulaire du foie. On sait que le foie, surtout le foie de sujets jeunes, contient une proportion appréciable de chaux. Il est l'organe formateur du fibrin-ferment, c'est le foie qui normalement, retient, assimile et combine la chaux nécessaire au maintien de la constitution normale du sang et aux besoins de l'organisme. Mais le calcium semble agir également sur le foie, il ne modifie pas la sécrétion de l'urée mais peut arrêter la glycosurie expérimentale provoquée par les injections de sels de soude (2) et nous verrons que le traitement par les sels de calcium est indiqué dans nombre d'affections où dominent les troubles hépatiques.

Nous résumerons plus loin l'action spéciale du corps thyroïde sur le métabolisme calcique, rappelons seulement

(1) Ruffer et Crendiropoulo, *Société de Biologie*, 3 février 1906.

(2) Franck Underbill et Olivier E. Closson, *American journal of Physiology*, vol. XV, p. 321-333.

ici les récentes études de Léopold Lévi et H. de Rothschild (1) pour lesquels *la constipation relèverait parfois d'une concentration protoplasmique de l'ion calcium liée à de l'hypothyroïdisme* et serait justiciable d'un traitement par la thyroïdine, qui combat le symptôme en régularisant le métabolisme.

Dans les faits signalés par les auteurs, il y aurait donc une véritable action antagoniste entre l'action du corps thyroïde et l'action du calcium. Ce que nous savons de l'action générale du calcium, action dépressive sur les éléments nerveux, musculaires et glandulaires permet de penser qu'il existe également une réciprocité d'action du corps thyroïde sur le métabolisme calcique et du calcium sur l'activité thyroïdienne qu'il régularise et peut diminuer, la constipation pourrait en être, parfois, la conséquence.

(1) Léopold Lévi et H. de Rothschild, Intestin thyroïdien et ion-calcium. *Société de Biologie*, séance du 27 avril, p. 709.

CHAPITRE VI

LE CHLORURE DE CALCIUM ET L'ÉPILEPSIE

L'application du chlorure de calcium au *traitement de l'épilepsie* a été le résultat de recherches expérimentales qui ont montré l'action modératrice des sels de calcium sur les centres nerveux.

Déjà en 1880 Nothnagel et Rossbach (1) ont remarqué que le chlorure de calcium produit un affaiblissement incomplet ou une suppression des fonctions des centres nerveux, suivant la dose employée. Injecté aux chats, il provoque une sorte d'état narcotique, à dose massive il donne lieu chez l'homme à des vertiges, des étourdissements, des tremblements de tous les membres, une prostration générale, de l'anxiété, des convulsions ; la paralysie, le coma, la mort même peuvent survenir ainsi.

Georges Spillmann, en 1886 (2), a constaté la même action dépressive, sur des grenouilles et des cobayes ; cette action avait été relatée avant lui, par Giacomini (3), Schuchardt, Waburton Begbie (4).

La cause de cette inhibition a été attribuée par eux, soit à une action déshydratante directe sur les cellules nerveu-

(1) NOTHNAGEL et ROSSBACH, *Eléments de thérapeutique*, 1880.
(2) GEORGES SPILLMANN, Thèse de Nancy, 1886.
(3) GIACOMINI, *Système des connaissances chimiques*, t. III.
(4) WABURTON BEGBIE, *Œuvres complètes*.

ses, soit à une anémie cérébrale particulière provoquée par ce sel.

En 1905, la doctoresse Palmeira Ferrari (1) obtient dans une série d'expériences les mêmes résultats, au cours d'*injections intra-rachidiennes*, *intraveineuses*, *et d'applications directes sur le cortex*. Mais c'est surtout Sabattani (2) qui dans une série d'expériences méthodiques a étudié *l'action modératrice du chlorure de calcium sur les centres nerveux* et tenté d'en déterminer la cause. Il a vu que chez des chiens trépanés, l'application locale de chlorure de calcium diminue l'excitabilité électrique de l'écorce cérébrale ; au contraire l'application de sels décalcifiants, citrate, oxalate de soude, savon de soude, augmentent l'excitabilité corticale jusqu'à provoquer des convulsions épileptiques. Le citrate, l'oxalate de soude, les savons alcalins, agissent en immobilisant le calcium, et Sabattani admet que la petite quantité de calcium normalement présente dans l'écorce, a une action modératrice permanente sur les fonctions cérébrales ; ce qui le conduit à se demander si le manque de calcium ne peut pas donner lieu à l'épilepsie.

L'épilepsie pourrait dépendre de plusieurs modes d'auto-intoxication : production de substances toxiques, ou bien rétention ou production anormale de substances normales, ou bien assimilation insuffisante d'éléments indispensables. Les premiers modes d'auto-intoxication pourraient être dits

(1) Palmeira Ferrrari, Azione del calcio iniettato della carotide verso centri nervosi. *Archivio di psichiatria*, 1905, 162 165.

(2) Sabattani, Importanza del calcio che trovati nella corteccia cerebrale. *Rivista sperimentale di frenatria*, 1901, 946-956.

positifs, les seconds négatifs, l'insuffisance d'assimilation calcique prendrait place parmi ces derniers (1).

L'antagonisme des sels de calcium et des réactifs décalcifiants serait dû à un déplacement des ions. L'ion calcium possède pour Sabattani une fonction biologique permanente modératrice. Sa concentration faible dans l'organisme explique l'action d'une dose faible de substance décalcifiante (2).

Ceci explique que Paramore, qui a expérimenté sur lui-même, l'action de l'acide oxalique à la dose de 0 gr. 65 par jour, vit apparaître au bout de quelques jours des démangeaisons et des pétéchies, en même temps que de l'insomnie et de l'hyperexcitabilité.

Roncoroni (3) a repris et continué les expériences de Sabattani. Il étudie également l'action des réactifs décalcifiants et provoque des réactions épileptogènes par leur application directe sur la zone motrice du cortex après trépanation chez des chiens. Ces substances décalcifiantes sont l'oxalate de soude, le stéarate, l'oléate de soude, le fluorure de sodium, le phosphate, le sulfate de soude, qui immobilisent le calcium ion en le précipitant ; d'autres sels l'immobilisent sans le précipiter : métaphosphate sodique,

(1) Sabattani, Calcio negli epilettici. *Archivio di psichiatria*, 1902, p. 66.

(2) Sabattani, *Archives italiennes de biologie*, 1905, 361-411.

(3) Roncoroni, il bromuro di calcio nella cura degli accessi epilettici. *Archivio di psichiatria*, 1902, p. 462. — Alcune experienze intorno all'azione del calcio sulla corteccia cerebrale. *Rivista sperimentale di frenatria*, 1903, p. 157-170.— Aumento dell'excitabilita corticale a fenomeni di epilessia provocati du reattivi decalcifiante. *Archivio di psichiatria*, 1903. — Azione del calcium ione sulla corteccia cerebrale. *Rivista sperimentale di frenatria*, 1904, p. 120-432.

citrate trisodique, par exemple. Le chlorure de sodium, le lactate, l'acétate de soude qui ne précipitent pas le calcium ne modifient pas l'excitabilité corticale.

Le chlorure de calcium arrête les phénomènes provoqués par les réactifs décalcifiants auxquels Roncoroni le substitue. Cette action des sels de chaux ne s'accompagne d'aucune altération histologique.

Quand l'excitation cérébrale est due à un excitant direct de la substance nerveuse comme la strychnine dans les expériences de Zenda (1) sur la moelle épinière, le calcium fait disparaître les contractions provoquées par la strychnine, mais celle-ci ne peut faire reparaître ensuite la motilité et la sensibilité abolies par l'action du calcium.

L'action des réactifs décalcifiants sur l'excitabilité corticale coexiste avec une action anticoagulante (Sabattani, Roncoroni), Torindo Silvestri (2) a, de plus, établi que la *coagulabilité du sang est diminuée dans l'épilepsie*, et déjà Carlo Besta (3) avait démontré que ce phénomène tenait à la diminution du fibrin-ferment dans le sérum du sang des épileptiques, et par conséquent à une diminution de la teneur du sang en sels de chaux. Besta considère également la diminution de la chaux circulante comme condition nécessaire à la genèse des phénomènes convulsifs.

(1) Zenda, Azione dei metalli alcalino terrosi per iniezone lombare. *Archivio di pharmacol. et therap.*, vol. X, fasc. 3 et 4. — Rappelons que Martin Fischer a obtenu des résultats absolument opposés. Martin Fischer, Does an antagonism exist betwen alkaloïds ands salts. *American Journal of physiology*, 1901, p. 345.

(2) Torindo Silvestri, Epilepsie et sels de chaux. *Gazetta degli ospedali della cliniche*, an XXVIII, n° 3, p. 22, 6 janvier 1907.

(3) Besta, Recherches sur le pouvoir coagulant du sérum du sang des épileptiques. *Riforma medica*, 27 octobre 1905, n° 43, p. 1191.

Peut-être la diminution de résistance globulaire du sang de l'épileptique signalée par H. Claude, A. Schmergeld et A. Blanchetiers (1) est-elle également sous la dépendance de l'insuffisance calcique.

On voit donc que pour Sabattani et Roncoroni, une *certaine concentration du calcium-ion est nécessaire à l'activité cérébrale ; si cette concentration est insuffisante ou dépassée, des phénomènes d'excitation ou de dépression peuvent survenir.* Sabattani (2) émet même l'hypothèse que la vivacité de l'intelligence pourrait être en rapport avec la richesse du sang en calcium.

Du reste entre l'état normal et l'épilepsie qui traduit l'appauvrissement de l'écorce en calcium, on peut rencontrer des intermédiaires, degrés inférieurs d'épilepsie : vertiges, attaques violentes et irraisonnées de colère, manifestations psychiques inconscientes, et nous verrons plus loin que Wright et Ross ont attribué la même cause à certaines migraines.

Si l'on admet avec Bell (3) que les règles de la femme constituent une élimination de sels de calcium, on s'explique la coïncidence fréquente d'accès épileptiques et des règles, et une série de troubles menstruels relèvent peut-être de troubles dans les échanges calciques.

De ces données expérimentales on devait conclure à la

(1) H. Claude, A. Schmergeld et A. Blanchetiers, *L'Encéphale*, p. 252, 269, 1908.

(2) Sabattani, Azione antagonista tra citrato trisodico e calcio. *Memoria della R. academia delle scienze di Torino*, 26 mai 1901.

(3) Bell, Les sels de calcium dans le sang et dans les tissus chez la femme. *British medical Journal*, n° 24, 1906.

spécificité des sels de calcium contre l'épilepsie. Mais les résultats cliniques n'ont pas confirmé cette hypothèse.

Cependant l'emploi du chlorure de calcium a donné quelques bons résultats au Dr Lingueri qui l'a administré aux épileptiques dans l'hôpital d'aliénés de Imola.

Roncoroni (1) a donné dans l'épilepsie du bromure de calcium par voie gastrique, sous-cutanée, intra-veineuse. L'administration par voie sous-cutanée a produit une action favorable dans des cas que le bromure de potassium n'améliorait pas. Deux fois sur trois une diminution du nombre et de la gravité des accès a été obtenue.

Silvestri (2) préconise également ce traitement. E. Audenino et A. Bonelli (3), assistants de C. Lombroso à Turin, ont constaté chez les épileptiques un défaut d'absorption du calcium et une diminution du calcium dans les urines. Ils ont traité 10 épileptiques, soit à l'eau de chaux, soit au bromure de calcium, au lactophosphate, au carbonate de chaux. Sous l'influence du traitement, ils ont constaté une amélioration à peu près constante, la diminution de gravité et de fréquence des accès convulsifs et même leur disparition complète pendant une période assez longue (40 jours dans un cas, 156 dans un autre).

Néanmoins, l'absorption par l'intestin étant quelquefois insuffisante sinon nulle, Audenino et Bonelli ont eu recours dans une seconde série d'essais à des injections sous-cuta-

(1) Roncoroni, Il bromuro di calci nelle cura degli accessi epilettici. *Archivio di psichiatria*, 1902, fasc. 4 et 5.

(2) Silvestri, *Gazetta degli ospedali e delle cliniche*, 6 janvier 1907.

(3) E. Audenino et A. Bonelli, Azione del calcio negli epilettici. *Riforma medica*, 5 septembre 1902.

nées d'une solution de chlorure de calcium à 1 0/0, à la dose quotidienne de 2 à 5 centigrammes, ou de lactophosphate de chaux à 1 pour 30. Sur 4 malades traités de la sorte, 3 ont vu leurs accès disparaître pendant la durée de la cure.

Brugia sur les indications de Sabattani donne simultanément de l'eau de chaux et du bromure aux épileptiques avec d'heureux résultats.

Sabattani pense que l'influence favorable du régime lacté chez les épileptiques tient à la teneur du lait en sels de chaux.

Les anciens qui faisaient absorber de la poudre d'os aux épileptiques avaient déjà utilisé cette action des sels calcaires.

Peut-être des considérations analogues expliqueraient, ainsi que le fait remarquer M. Netter (1), la supériorité des polybromures sur le bromure de potassium.

Les résultats parfois contradictoires observés, peuvent être dus à la faible absorption du calcium. Le calcium ingéré se retrouve presque complètement dans les selles et Audenino et Bonelli ont constaté un rapport entre la gravité de l'affection et la diminution de l'absorption calcique. Il semble que la possibilité d'absorption du calcium ingéré coïncide avec la disparition des accès. Dans les cas où l'absorption est faible, les accès diminuent seulement de fréquence et de gravité.

Mais comme Sabattani et Roncoroni l'ont montré, l'hypocalcification du système nerveux peut être absolue, ou seulement relative si l'ion-calcium est immobilisé par des ions

(1) Netter, Sels de calcium dans l'épilepsie. *Société médicale des hôpitaux*, 8 mars 1907.

antagonistes. Netter dans une communication à la Société médicale des hôpitaux, communication à laquelle nous avons fait de nombreux emprunts, insiste sur l'antagonisme de l'ion-sodium et de l'ion-calcium : « *Pour les éléments nerveux et musculaires, le sodium exerce une action stimulante très nette*. Si cette influence est prédominante, il se développe des contractures, des contractions rythmiques, etc. *Le calcium exerce une influence absolument inverse*. L'application des sels de soude sur l'écorce cérébrale immobilise le calcium de la substance corticale en formant des sels de calcium insolubles ou très peu dissociables. L'application du chlorure de calcium remet à la disposition des éléments cellulaires des ions calciques libres nécessaires à leur fonctionnement. Dans les cas où prédominent les phénomènes d'excitation, il y a donc utilité à diminuer la teneur en sodium, à faire pénétrer une dose plus considérable de calcium. »

C'est ainsi que M. Netter explique le résultat de la cure de déchloruration au cours de l'épilepsie. MM. Richet et Toulouse (1), en soumettant au régime déchloruré des épileptiques traités par le bromure de potassium ou de sodium, ont vu augmenter l'efficacité du traitement bromuré.

D'après M. Lesné (2) le mode d'action de la déchloruration est différent. Ses expériences lui ont démontré que la toxicité des substances toxiques diminue quand il y a excès de chlorure de sodium dans le sang. L'hypochloruration augmenterait donc l'action toxique efficace du bromure.

(1) Richet et Toulouse, *Ac. des sciences*, 20 novembre 1899, et Traitement de l'épilepsie. *Revue de Neur.*, 1900.

(2) Lesné et Richet, *Société de biologie*, 21 mars 1903.

Mais cette théorie n'est pas applicable aux cas de guérison obtenue par le seul régime hypochloruré, comme en ont signalés par exemple MM. Lévi et Lortat-Jacob (1).

D'autre part Lalou et Mayer (2) ont provoqué chez l'animal des phénomènes épileptiques par injections hypertoniques de chlorure de sodium.

Il est intéressant de constater également que dans l'épilepsie, Viteman (3) qui a examiné 16 liquides céphalo-rachidiens a constaté fréquemment une légère hyperchloruration, 7 gr. 2, 7 gr. 6 par litre, au lieu de 6 grammes qui serait d'après Richet la quantité moyenne. A la suite du traitement déchloruré, la diminution des crises s'accompagne de diminution de la chloruration du liquide arachnoïdien et Sicard et Javal ont montré qu'au contraire l'hyperchloruration alimentaire amenait chez les épileptiques l'hyperchloruration du liquide céphalo-rachidien. Chez deux malades l'augmentation fut de 0 gr. 25 et 0 gr. 20 par litre (4).

Que faut-il penser des faits paradoxaux rapportés par MM. Enriquez et H. Grenet (5) qui ont soumis des épilep-

(1) Lévi et Lortat-Jacob, *Revue de médecine*, 10 janvier 1907.

(2) Lalou et Mayer, *Société de biologie*, 7 mai 1902.

(3) Viteman, *Le régime déchloruré dans l'épilepsie*. Thèse de Paris, 1906.

(4) Nous avons recherché si cette hyperchloruration du liquide céphalo-rachidien se rencontre également dans d'autres états convulsifs. Nous avons observé une hyperchloruration considérable (7 gr. 9 par litre) dans un cas d'urémie convulsive. Dans les méningites la quantité de chlorure de sodium du liquide céphalo-rachidien est souvent au-dessous de la normale.

(5) Enriquez et H. Grenet, *Société médicale des hôpitaux*, 5 février 1904.

tiques au régime hyperchloruré contenant 20 grammes de chlorure en supplément et ont obtenu des améliorations? Ces faits s'expliquent-ils, comme on l'a dit, par de véritables décharges de chlorures urinaires présentées par ces malades ? Toulouse, du reste, admet que l'hyperchloruration ne modifie en rien les crises.

D'autre part Viteman (1) dans sa thèse rapporte le cas d'une malade atteinte de néphrite qui présentait des convulsions chaque fois que l'on substituait au régime lacté le régime déchloruré.

On voit donc qu'il est actuellement difficile de conclure à l'activité des sels solubles de calcium, à la nocivité des sels de sodium y compris le chlorure et à leur antagonisme.

Le régime déchloruré facilite-t-il seulement l'absorption du bromure ? Des recherches ultérieures seront nécessaires pour montrer si le chlorure de sodium, peut, chez les épileptiques, introduire dans l'organisme un excès d'ion-sodium nocif et se transformer dans le sang en sels de soude capables d'immobiliser le calcium cérébral.

Malgré l'insuffisance actuelle de nos connaissances à ce sujet, dans les cas où le traitement habituel donnerait des résultats insuffisants, il est indiqué d'employer des sels de calcium, bromure de calcium ou chlorure de calcium associés aux autres bromures.

Les données expérimentales nous permettent même d'envisager comme possible un autre procédé thérapeutique, applicable aux cas très graves d'épilepsie à accès subintrants. Certains expérimentateurs, parmi lesquels Palmeira

(1) Viteman, *Le régime déchloruré dans l'épilepsie.* Thèse de Paris, 1906.

Ferrari, ont obtenu par l'injection intra-rachidienne les mêmes résultats que par l'application corticale directe. Nous ne faisons qu'indiquer l'application possible de ce mode d'introduction de doses très faibles de calcium, en rappelant que récemment Marinesco et Gradinesco (1) de Bucarest, ont pratiqué des injections intra-arachnoïdiennes de sulfate de magnésie contre les affections douloureuses du système nerveux central et périphérique : crises gastriques, névralgies sciatiques, hémiplégies douloureuses. Or l'action expérimentale du magnésium, sur les centres nerveux est voisine de l'action du calcium : arrêt des mouvements de la respiration et des muscles du corps, narcose, suppression de l'excitabilité et de la conductibilité nerveuses, arrêt des mouvements péristaltiques, action favorable sur le tétanos comme l'ont prouvé les expériences de Meltzer et Auer, de Griffon et Lian (2), de Ramond et Doury (3).

Disons toutefois que les actions du calcium et du magnésium ne peuvent se surajouter. Le calcium est au contraire le plus puissant antagoniste du magnésium, d'après J. Meltzer et Auer (4) et chez un lapin narcotisé, paralysé par une injection sous-cutanée de sulfate de magnésie à 25 pour 100 (1 gr. 7 par kilogramme d'animal) les phénomènes d'intoxication cessent instantanément par l'effet de l'injection intra-

(1) Marinesco et Gradinesco, *Société de Biologie de Bucarest*, mars 1908.

(2) Griffon et Lian, *Société médicale des hôpitaux*, juillet 1908.

(3) Ramond et Doury, *Société médicale des hôpitaux*, 16 octobre 1908.

(4) J. Meltzer et Auer, Ueber die Beziehungen des Calcium zu den Hemmungs wirkungen des Magnesium bei Tieren. *Archiv für Physiologie*, 22 février 1908.

veineuse de 8 centimètres cubes d'une solution de chlorure de calcium à 3 pour 100.

Les injections intra-rachidiennes de chlorure de calcium, s'il est prouvé qu'elles sont inoffensives et efficaces comme l'expérimentation permet de le croire, pourraient rendre dans les cas désespérés des services, alors que la faible absorption intestinale du calcium, le danger des injections intraveineuses et même sous-cutanées en rendent l'emploi difficile et l'efficacité douteuse.

CHAPITRE VII

LE CHLORURE DE CALCIUM DANS LA TÉTANIE, LE SPASME DE LA GLOTTE, LA LARYNGITE STRIDULEUSE, LES CONVULSIONS.

A côté de l'épilepsie, Sabattani admettait que *la concentration insuffisante du calcium dans le système nerveux* pouvait être cause de phénomènes variés, véritables états d'épilepsie larvée, vertiges, attaques violentes et irraisonnées de colère, manifestations psychiques inconscientes.

A la même famille appartiennent *la tétanie*, *le spasme de la glotte*, *la laryngite striduleuse*, *les convulsions*, et M. Netter (1) dans une communication à la Société de biologie en apporte une preuve dans les résultats favorables obtenus avec la médication calcique.

Peu de temps auparavant, Torindo Silvestri (2) avait exposé le rôle important de la décalcification comme facteur de l'éclampsie, de la tétanie et d'affections similaires.

Dans la *tétanie*, l'influence de la déminéralisation calcique est prouvée par une série de faits.

Robert Quest (3) en 1905, analysant les cerveaux de trois enfants morts de tétanie, a trouvé leur teneur en calcium

(1) Netter, *Société de Biologie*, 9 mars 1907.

(2) Silvestri, Il calcio contenuto nel sistema nervoso centrale in rapporto all'eclampsia, tetania ed equivalenti. *Gazetta degli ospedali*, 12 août 1906, p. 1905.

(3) Robert Quest, cité par Silvestri et par Netter.

très inférieure à la normale. Le rapport de leur teneur en sodium et en calcium avait presque doublé (Na atteignait 269, 240, 226 au lieu de 150 à 160,moyenne chez les enfants normaux du même âge).

D'autre part Oddo et Sarles (1) ont trouvé une augmentation de l'élimination urinaire des phosphates calcaires chez un enfant tétanique. De plus les sujets les plus fréquemment frappés sont des enfants ; du sixième mois à la troisième année, existe un véritable état de spasmophilie, « la convulsion motrice est chez l'enfant, dit Bianchi, ce que le délire est chez l'adulte » ; le laboratoire d'accord avec la clinique reconnaît que du sixième mois à la troisième année l'excitabilité du système nerveux est le plus marquée (Soltmann). Or d'après les recherches de Quest, le contenu en calcium du cerveau des nouveau-nés est relativement élevé et diminue ultérieurement. Cette diminution présente son maximum du sixième mois à la troisième année et Quest distingue une première période de calcification relative qui va jusqu'au sixième mois, la période suivante est la période de calcification minima. A ces deux phases correspondent au point de vue clinique une excitabilité minima et une excitabilité maxima du système nerveux.

Enfin, la spasmophilie est l'apanage habituel des rachitiques chez lesquels l'absorption et l'assimilation de calcium sont insuffisantes.

Chez l'adulte, la tétanie, remarque M. Netter, se développe rarement et seulement au cours de la lactation, à la suite

(1) Oddo et Sarles, cités par Netter.

de diarrhées abondantes, après certaines intoxications ; quelques-unes de ces conditions étiologiques sont en relation avec un appauvrissement du sang et des tissus en calcium et les expériences de Parhon et Urechie de Bucarest confirment cette théorie.

Ces auteurs (1), après avoir provoqué de la tétanie chez des chiens par l'extirpation de l'appareil thyro-parathyroïdien, ont noté que les injections de sels de sodium exagéraient les phénomènes convulsifs et amenaient plus rapidement la mort tandis que le chlorure de calcium exerçait une action sédative (2).

Enfin les résultats du traitement calcique constituent une preuve de plus des théories émises.

M. Netter a obtenu dans trois cas de tétanie des guérisons rapides par l'ingestion de chlorure de calcium.

Les doses employées ont été : dans un cas de 2 grammes en 24 heures, et les accidents avaient disparu à la fin de la journée ; dans un autre cas, une dose de 0 gr. 15 par jour n'a amené la guérison complète qu'au bout de cinq jours.

M. Netter rapporte toutefois la théorie contradictoire de Stœlzner (3) qui attribue la tétanie à une intoxication par le calcium ; exceptionnelle chez les enfants nourris au sein, elle se voit chez ceux qui recourent au lait de vache, or le

(1) PARHON et URECHIE, Recherches sur l'influence exercée par les sels de sodium et de calcium sur l'évolution de la tétanie expérimentale. *Rivista Stiintelor medicale*, juillet-août 1897.

(2) LAUNAY (*Académie des sciences*, 27 juillet 1908), reproduisant les mêmes expériences, n'a obtenu aucun phénomène convulsif, malgré l'injection rapide intra-veineuse d'une grande quantité de sérum.

(3) STŒLZNER, Die Kindertetanie (Spasmophilie) als Calcium Vergiftung. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1906.

lait de vache contient cinq fois plus de calcium que le lait de femme ; elle disparaît par la diète hydrique, l'administration de sels de chaux la fait reparaître.

M. Netter explique ces faits par l'action habituelle du calcium, lorsque sa concentration dans l'organisme dépasse le degré normal ; son action modératrice fait alors place, comme l'ont montré Lœb et ses élèves, à une action opposée par un véritable phénomène de réversibilité.

Il faut donc employer toujours des doses faibles et fractionnées.

M. Netter a également obtenu des succès dans le traitement par le chlorure de calcium, du *spasme de la glotte*, de la *laryngite striduleuse*, des *convulsions*.

D'autres affections sont également justiciables du même traitement. On l'a appliqué à diverses formes de *neurasthénie* et d'asthénie avec de bons résultats et nous avons vu, personnellement, dans deux cas chez des femmes, le chlorure ou le lactate de calcium agir efficacement sur la dépression nerveuse. Cette action du calcium serait en contradiction avec son rôle habituel modérateur, cependant, les phosphates sont constamment préconisés contre cette affection, et s'il faut en croire Silvestri (1), sur l'opinion duquel nous reviendrons, le phosphore et la lécithine n'agissent qu'en tant qu'ils favorisent l'assimilation du calcium, comme les expériences de His semblent le prouver.

Flamini (2) qui a étudié les échanges calciques chez des

(1) Silvestri, *Gazetta degli ospedale*, 12 août 1906.

(2) Flamini, L'azione del fosforo sul ricambio del calcio in bambini normali ed in bambini rachitics. *Archivio di farmacologie sperimentale et scienze affini*, 1907, p. 653-663.

enfants normaux et rachitiques a toujours vu aussi la rétention de calcium augmenter à la suite de l'administration du phosphore. Kochman arrive aux mêmes conclusions, le phosphore exerce une influence spécifique sur les échanges calciques. Il semble y avoir un balancement entre le calcium, le potassium et le sodium, ces derniers augmentant quand le premier diminue. La teneur en phosphore des tissus varie dans le même sens que la teneur en calcium.

L'élimination exagérée de phosphates calciques au cours de la neurasthénie paraît liée à l'existence de troubles de l'assimilation calcique.

Thorion de Nancy (1) en 1894 et Stefani (2) en 1895 avaient déjà insisté sur l'élimination plus intense des phosphates terreux au cours du travail mental et dans certaines conditions pathologiques du système nerveux : hystérie, neurasthénie et même dans les maladies mentales, la manie etc. Pierallini (3) signale également dans ces affections l'augmentation de la chaux dans les urines des malades.

Stefani a recherché si l'élimination urinaire du calcium, *chez les aliénés*, présente des modifications attribuables à la nature et aux phases de la psychopathie et si le calcium exerçait une action thérapeutique dans certaines formes déterminées de maladies mentales.

Or au cours des maladies mentales, la chaux éliminée

(1) Thorion de Nancy, *Archives de Physiologie*, 1er avril 1894, p. 493.

(2) Umberto Stefani, *Archives italiennes de Bologne*, 1895, p. 183-188.

(3) Pierallini, Sur l'élimination de la chaux et de la magnésie en rapport avec certaines formes cliniques. *La Sperimentale*, 1906.

Gley, Influence de la chaux sur le système nerveux. *Archives de physiologie*, 930, 1894.

augmente ordinairement à l'acmé de la maladie et diminue à la convalescence.

Mais l'action thérapeutique du calcium est peu manifeste. Dans quelques cas, cependant, Stefani a observé à la suite du traitement un léger réveil psychique.

Lœb lui-même déclare que « le fait que certains ions sont capables de provoquer certaines formes d'irritabilité dans les nerfs et dans les muscles qui n'existent pas normalement, peut fournir l'explication d'un certain nombre de phénomènes morbides : névroses, hystérie, neurasthénie, dans lesquels les réactions motrices et sensorielles du patient se trouvent modifiées ».

L'influence de la menstruation, si manifeste sur les accidents épileptiques, se retrouve chez les hystériques et les neurasthéniques.

Il est également intéressant de voir les classiques indiquer l'arthritisme comme favorisant la neurasthénie, l'hystérie. Or les phénomènes qu'on attribuait à cette diathèse étaient surtout des troubles du métabolisme calcique : artério-sclérose, gravelle, lithiase, goutte.

On peut également se demander si l'utilisation anormale des sels calcaires ne joue pas un rôle dans les phénomènes d'excitation et de convulsions observés dans les infections et auto-intoxications sclérosantes et surtout dans l'alcoolisme et le saturnisme.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'essayer le traitement du delirium tremens par le chlorure de calcium. Cet essai nous paraît logique, l'alcool, les vins, par les acides tartrique et citrique qu'ils contiennent suppriment le calcium du

sang et en diminuent la coagulabilité ainsi que l'a démontré Wright (1).

Les mêmes modifications du processus calcique pourraient-elles jouer un rôle dans le délire des maladies infectieuses ? Wright a émis cette hypothèse analogue que l'hypocalcification passagère pouvait avoir une influence sur les hémorragies qui surviennent au cours des grandes infections.

L'existence de céphalées, où l'hypocalcification paraît en cause, permettrait d'admettre qu'elle peut être, dans les maladies infectieuses, un élément intermédiaire entre les actions toxiques microbiennes et quelques-unes de leurs manifestations ; en revanche, l'action calmante de la morphine pourrait être due en partie à une utilisation spéciale de la chaux et Pierallini (2) signale la rétention de calcium qu'il observe à la suite des injections de morphine.

(1) Wright, *The Lancet*, janvier 1896, p. 153.
(2) Pierallini, *La Sperimentale*, p. 59-100.

CHAPITRE VIII

LE CHLORURE DE CALCIUM DANS CERTAINES CÉPHALÉES

Dans un article de *The Lancet*, George Ross (1) étudie l'action favorable des sels de calcium sur *certaines céphalées*.

Ces céphalées ont les caractères suivants : « Elles surviennent plus fréquemment chez la femme, elles apparaissent, intenses, au réveil et tendent à diminuer ou à disparaître entièrement en une à six heures. Tantôt c'est une lourdeur, tantôt des battements dans la région frontale ou temporale, plus rarement dans la région occipitale. Ces céphalées sont tenaces, durent des mois, résistent à tout traitement. *Elles s'associent à une diminution de la coagulabilité du sang*. Les sujets qui en sont atteints sont des lymphatiques, des chloro-anémiques ; ils ont facilement des œdèmes, des engelures, de l'urticaire, des névralgies, ils sont facilement dyspnéiques, ont des palpitations, des troubles digestifs, de la constipation, souvent aussi de la dysménorrhée, une légère albuminurie. Leur irritabilité contrastant avec leur langueur est caractéristique. »

Tel est le tableau de ces céphalées que Ross dénomme céphalées lymphatiques.

L'auteur en a traité avec succès 48 cas par le lactate de calcium.

(1) George W. Ross, On the relief of certain headaches by the administration of one of the salts of calcium. *The Lancet*, 20 janvier 1906, p. 148.

Il les attribue au processus spécial d'hémorragies séreuses décrit par Wright et qui comprennent l'urticaire, les engelures, les œdèmes, certaines albuminuries physiologiques. Ces accidents seraient dus à une diminution de la coagulabilité du sang sous la dépendance d'un défaut de calcium. D'où l'utilité d'une thérapeutique recalcifiante dans les cas de migraines ou de névralgies.

Dans la plupart des observations rapportées par G. Ross, il s'agit de femmes jeunes, n'ayant pas 30 ans, sujettes aux engelures. Chez quelques-unes, les crises de céphalée duraient depuis plusieurs années, depuis 13 ans chez l'une d'elles, malgré tous les traitements. Chez toutes le traitement par le lactate de calcium a donné de bons résultats, la céphalée disparaissait après une période plus ou moins longue de recalcification, période de quelques jours le plus souvent, de deux mois et demi dans un cas plus tenace. Les phénomènes anémiques étaient en même temps améliorés et la coagulabilité du sang augmentée.

Dans trois cas l'auteur a pendant quelques jours substitué au lactate de calcium du citrate de potasse, la céphalée et des engelures reparurent aussitôt pour disparaître par le retour au traitement calcique qui ramenait la coagulabilité du sang à son degré antérieur. Nous avons vu de même chez une personne prédisposée, les purgations au citrate de soude provoquer des crises intenses de céphalée.

G. Ross ne cite qu'un cas de céphalée chez un homme ; il s'agit d'un sujet de 31 ans, qui la veille, « ayant fêté trop copieusement le départ d'un ami » s'était réveillé avec une céphalée atroce qui ne résista pas à 1/2 drachme de lactate de calcium. La coagulation du sang qui se pro-

duisait en 2'15 à 2 h. 45 du soir, se faisait en 1'15 à 5 heures. Wright a, du reste, démontré que l'alcool diminue notablement la coagulabilité du sang.

Le traitement de ces céphalées lymphatiques par les sels solubles de calcium est indiqué toutes les fois que la coagulabilité du sang est diminuée. L'auteur préfère le lactate de calcium au chlorure, ce dernier plus fade, nauséeux, serait moins facilement absorbé.

Ross préconise la formule suivante :

Lactate de calcium	15 grains ou 0 gr.80
Teinture de capsicum.	une demi-goutte
Eau chloroformée.	une once

à prendre en trois fois avant les repas ; ou bien 15 grains de lactate de calcium dans un tiers de verre d'eau avant les repas ; on peut administrer de même 15 grains de chlorure de calcium dans une once d'eau chloroformée, à prendre en trois fois par jour avant les repas.

Mais Ross ajoute qu'il est souvent nécessaire de lutter contre l'action constipante des sels de calcium par l'emploi de solutions salines ou de cascara. Nous avons plus haut rapporté le résultat des travaux de Mac-Callum et l'antagonisme de ces deux médications.

Sur les 48 malades soignées par Ross, 40 ont été complètement guéries, 8 améliorées. Dans 8 cas sont survenues des rechutes qui n'ont pas résisté à une reprise du traitement.

Sans insister sur la théorie admise par l'auteur et tout en remarquant que l'antipyrine qui est demeurée l'un des plus actifs antimigraineux est également un coagulant du sang comme les sels de calcium, nous avons appliqué le traite-

ment recalcifiant à deux cas de céphalalgie tenace traités depuis longtemps sans résultats.

Dans le premier cas, il s'agissait d'une femme de 24 ans, femme de chambre, atteinte depuis plusieurs années d'accès migraineux très pénibles survenant tous les 7 à 8 jours, ou tous les 5 jours. Ces accès commençaient le matin, duraient toute la journée et parfois obligeaient la malade à s'aliter.

Tous les traitements habituels avaient échoué et la malade les avait abandonnés à cause des troubles gastriques qu'ils provoquaient.

Le 3 avril, une heure après le début d'un accès, la malade prend en 2 heures, par doses de 20 centigrammes, 60 centigrammes de chlorure de calcium dans une potion. La céphalée disparut 2 heures après le début du traitement, au lieu de persister comme de coutume. Depuis cet essai, la malade prit chaque jour au moment des repas 0 gr. 40 de chlorure de calcium, et pendant les 2 mois où nous avons pu la suivre, elle n'a éprouvé aucun retour de ses accidents habituels malgré un travail plus fatigant que de coutume.

Dans le second cas, la malade, âgée de 31 ans, présente depuis l'âge de 7 ans des accès de migraine, accompagnés de vomissements. Ces vomissements ont cessé depuis 4 ans, mais la céphalée persiste. Les accès durent plusieurs jours et sont si fréquents que les jours libres sont l'exception. Il n'existe ni constipation, ni troubles menstruels.

Le traitement est commencé le 8 avril et le chlorure de calcium employé à la dose de 0 gr. 50 par jour à doses réfractées au début du repas. 4 jours après, la céphalée a totalement disparu ; 6 jours après, la malade peut sans être incommodée aller à la campagne, ce qui lui était jusqu'alors impossible et un mois après elle n'a éprouvé aucun retour de ses accidents. en continuant par périodes le traitement.

Voilà donc deux cas d'accidents migraineux analogues par leurs symptômes à la céphalée décrite par Ross ; notre première malade était très sujette aux engelures, la seconde

avait été longtemps traitée pour chloro-anémie. Dans ces deux cas le traitement par le chlorure de calcium avait donné des résultats inattendus.

Nous avons aussi donné du chlorure de calcium comme traitement indirect de céphalées survenant à la suite de ménorragies. Le traitement a eu ce double résultat de diminuer et de ramener à la normale l'hémorragie et de guérir la céphalée.

Nous avons appliqué sans résultat le traitement par le chlorure de calcium à des céphalées d'autres natures.

Dans un cas, il s'agissait d'une malade syphilitique présentant de la lymphocytose méningée ; dans un autre cas, de céphalée accompagnant une tumeur cérébrale avec hémorragie méningée.

Sur ces phénomènes comme sur les précédents, les doses fortes de chlorure de calcium auraient un effet inverse des doses faibles, et R. Trémolières (1) rapporte l'observation d'une femme chez laquelle le sel donné à doses fortes pour des hématuries provoque une céphalée assez intense qui disparaît par cessation du traitement.

Le chlorure de calcium constipant à dose faible, laxatif à dose forte ; à dose faible modérateur du système nerveux, excitant à dose forte ; coagulant à dose faible, anticoagulant à dose forte, présente dans toutes ses applications le même antagonisme.

Le chlorure de calcium dans les névralgies.

G. Ross dans l'article de la *Lancet* que nous avons en partie rapporté, relate quatre guérisons de névralgies ; dans

(1) R. Trémolières, Thèse de Paris, 1898.

deux cas il s'agissait de névralgies faciales,dans deux autres de névralgies des membres inférieurs.

Ce traitement a été depuis employé par de nombreux cliniciens. Nous l'avons appliqué avec d'heureux résultats au traitement de deux névralgies sciatiques rebelles, survenues chez des tuberculeux présentant des cavernes pulmonaires en évolution, de la diarrhée, et chez lesquelles on pouvait incriminer le processus de décalcification habituel des tuberculeux.

Mais dans d'autres cas plus nombreux, ce traitement est resté inefficace, et parmi les traitements connus de la sciatique, il en existe qui reposent sur un principe différent et sur l'emploi des sels de soude antagonistes des sels de calcium.

M. Lannois a préconisé les injections de solution de chlorure de sodium et sulfate de soude, d'autres les injections de phosphate, sulfate de soude, et iodure de sodium (1).

(1) Voici les deux formules auxquelles il est fait allusion :

Chlorure de sodium.	0 gr. 50	
Sulfate de soude	1 gr.	
Eau distillée.	100 gr.	(Lannois)

à injecter aux points douloureux.

Phosphate de soude.	0 gr. 50	
Sulfate de soude	} ãã 1 gr.	
Iodure de sodium.		
Eau stérilisée.	qs pour 10 cc.	(Luton)

CHAPITRE IX

LE CHLORURE DE CALCIUM DANS LA PNEUMONIE

M. Netter (1) auquel nous devons de connaître plusieurs des indications les plus précieuses du chlorure de calcium, a récemment fait connaître l'utilité de ce médicament au cours *des pneumonies*.

Il semble que ce soit Crombie (2) en 1893 qui ait fait connaître le premier cette nouvelle utilisation du chlorure de calcium. Cet auteur l'employait avec succès dans la *furonculose*, qui guérissait en quelques jours et reprenait dès que l'on cessait le traitement. Diverses considérations lui firent employer cet agent contre des pneumonies en traitement à l'hôpital de Calcutta.

Il fit prendre le chlorure de calcium à la dose de 5 à 15 grains, soit 0 gr. 30 à 0 gr. 90 toutes les quatre heures, et sur 22 pneumonies traitées, il eut une mortalité de 5 0/0 au lieu des mortalités antérieures de 20 à 40 0/0 relevées dans le même hôpital.

Dans les observations qu'il rapporte, Crombie signale l'absence d'angoisse et de dyspnée malgré des lésions éten-

(1) Netter, Le chlorure de calcium dans la pneumonie. *Société de Biologie*, 20 avril 1907.

(2) Crombie (Surgeon-Lieutenant-colonel), de Calcutta. *Société médicale de Calcutta*, 18 janvier 1893, et *The Practitioner*, avril 1893, p. 263-272.

dues et des températures élevées, la rapidité de l'amélioration qui porte tout à la fois sur l'état général, la température, les phénomènes locaux et la durée de la maladie.

Mais les observations qu'il publie ne nous paraissent pas concluantes, les pneumonies observées conservent leur durée normale et la description de la pneumonie traitée ressemble à l'évolution habituelle.

Dans un cas il s'agit d'un enfant qui au 7e jour d'un état fébrile présente du souffle et des râles crépitants, au 14e jour la température retombe à la normale et le souffle disparaît.

Dans un second cas, il s'agit de pneumonie lobaire franche chez une jeune femme de 25 ans, l'affection avait débuté le 22 mai, le 1er juin la défervescence survenait.

Les autres cas signalés par l'auteur ont tous présenté la même allure clinique, qu'il s'agisse de 10 cas observés chez des enfants ou de 8 cas chez des adultes hommes. Un seul cas se termina par la mort, il s'agissait d'une pneumonie massive bilatérale chez un enfant de 4 ans.

Crombie attribue les résultats favorables qu'il observe au rôle du calcium dans les modifications sanguines et les échanges. Il croit en outre que le calcium agit en neutralisant la pneumotoxine, et que celle-ci est comparable aux albumoses et aux peptones que le chlorure de calcium neutralise. Il rappelle les expériences de Pekelharing montrant que les peptones absorbent le calcium des tissus, et que les injections de chlorure de calcium suppriment les effets des injections de peptone.

Dans la pneumonie existe constamment de la peptonurie et Crombie pense que le chlorure de calcium neutralise l'action des peptones et albumoses circulant dans le sang, et les pneumotoxines qu'il croit pouvoir leur comparer.

Plus récemment Lauder Brunton (1) qui, en 1883, refusait toute action au chlorure de calcium a préconisé l'emploi de ce sel dans la pneumonie, à la dose de 5 à 10 grains soit 0 gr.30 à 0 gr. 60 toutes les quatre heures. L'action favorable qu'exerce la calcium sur la tonicité cardiaque et sur laquelle il insiste, lui paraît être la raison principale de son emploi. Le chlorure de calcium malgré l'augmentation de la coagulabilité du sang des pneumoniques n'a jamais produit d'accidents de thrombose dans les cas observés.

James Barr (2), après une expérience de 9 années, considère le chlorure de calcium comme l'un des médicaments les plus efficaces dans la pneumonie. Stephens (3) l'a employé aussi avec succès.

Enfin Netter apporte les résultats de deux ans d'expériences sur des pneumoniques présentant de l'affaiblissement du cœur et se loue de son emploi, particulièrement dans une pneumonie grave avec néphrite. Parmi les théories qui expliquent son action Netter insiste sur son antagonisme avec le sodium et sur la rétention chlorurée des pneumoniques qui se traduit par une diminution de l'élimination urinaire.

Cette rétention chlorurée ne se produit pas dans le sang, car on comprendrait mal l'hyperinose des pneumoniques, mais dans le poumon par un processus bien connu. Comme l'écrit en effet le Pr Bar (4) : partout où il y a poison cellulaire, il y a œdème comme partout ou il y a œdème il y a

(1) Lauder Brunton, On the use of calcium salts as cardiac tonics in Pneumonia and heart disease. *British medical journal*, 16 mars 1907.
(2) James Barr, *British medical journal*, 23 mars 1907.
(3) Stephens, *British medical journal*, 6 avril 1907.
(4) Bar, *Leçons de pathologie obstétricale*.

rétention de chlorures, la présence dans l'organisme de poisons cellulaires a pour conséquence une rétention de chlorures. L'œdème dans le poumon des pneumoniques n'a pas d'autre origine (1).

Mais contrairement au résultat des recherches d'ordre général de MM. Lesné et Richet (2) pour lesquels le chlorure de sodium exerce une action antitoxique, Gilbert et Carnot (3) ont remarqué que le chlorure de sodium exaltait la virulence du pneumocoque.

Chez le pneumonique la rétention chlorurée peut avoir, comme Sidney Ringer l'a depuis longtemps démontré, une action nocive sur la tonicité cardiaque, et la mauvaise utilisation du calcium absorbé par la coagulation de la fibrine et les exsudats fibrineux facilite la défaillance du cœur, et joue peut-être un rôle dans le délire.

Wrigt (4) s'est également demandé si le chlorure de calcium ne justifie pas son emploi dans la pneumonie par son action ordinaire sur les œdèmes et surtout sur les œdèmes consécutifs à des injections de cultures microbiennes. Il a noté que des cultures de bacilles typhiques qui donnaient lieu au niveau de l'injection à des œdèmes étendus, restaient sans effet si le sujet avait pris auparavant du chlorure de calcium.

Cette action sur les œdèmes rentre dans l'action antago-

(1) Roger et Josué, *Comptes-rendus de la Société de Biologie*, 1895.

(2) Lesné et Richet, Des effets antitoxiques de l'hyperchloruration. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 21 mars 1903.

(3) Gilbert et Carnot, Action du chlorure de sodium sur les pneumocoques et l'infection pneumococcique, *Société de Biologie*, 4 juin 1904.

(4) Wright, *The Lancet*, 19 septembre 1896, p. 807.

niste générale du chlorure de calcium et du chlorure de sodium.

Elle a été utilisée avec succès dans un cas d'œdème pulmonaire par Sztahoviszky (1). L'affection avait apparu au cours d'une attaque de rhumatisme articulaire chez un ouvrier de 35 ans, et aucun médicament n'avait eu d'action. L'administration du chlorure de calcium amena une guérison rapide et définitive.

On voit donc que le chlorure de calcium, si son emploi peut se discuter au cours d'une pneumonie franche banale, peut trouver des indications à son emploi, dans les défaillances cardiaques, le délire, l'extension des lésions pulmonaires dans les pneumonies graves.

(1) Sztahoviszky, *Semaine médicale*, 1906.

CHAPITRE X

ACTION DU CHLORURE DE CALCIUM SUR LE CŒUR

Rabuteau avait établi en 1867 cette loi que les métaux sont d'autant plus toxiques que leur poids atomique est plus élevé ou que leur chaleur spécifique est plus faible. Des expériences pour démontrer cette loi furent entreprises par Ducoudray et Rabuteau (1) avec le chlorure de calcium.

Ces auteurs pratiquèrent chez des chiens des injections intra-veineuses de 0 gr. 50, 1 gramme et 1 gr. 50 de chlorure de calcium fondu et dissous dans 40 grammes d'eau. L'injection fut suivie chez le premier chien de ralentissement et d'affaiblissement des battements cardiaques, chez le second l'effet fut plus marqué, le troisième présenta en outre un état syncopal.

Les auteurs n'ont pas examiné le processus intime de ces troubles cardiaques, ni recherché la production de thromboses signalées par Dastre à la suite d'injection intra-veineuse de chlorure de calcium.

Les physiologistes modernes n'ont pas admis la nocivité de ce sel, et, en 1885, Sidney Ringer (2) avait au contraire établi l'*action favorable de calcium sur la tonicité du cœur*. Il avait démontré que lorsqu'on alimente le cœur d'une gre-

(1) Rabuteau et Ducoudray, *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, séance du 10 février 1873.

(2) Ringer, *British med. journal*, 11 avril 1885.

nouille avec une solution de chlorure de sodium les contractions ne tardent pas à cesser, tandis qu'elles persistent beaucoup plus longtemps si l'on emploie de l'eau ordinaire parce que cette eau contient des sels de calcium.

Loke (1), Howel ont également démontré que la présence de sels de calcium dans la liqueur alimentant le cœur de la grenouille était nécessaire à la conservation de l'activité de l'organe. Langendorff et W. Hueck (2) ont montré que l'addition de 2 grammes pour 1000 de chlorure de calcium au sérum entretient l'activité du cœur, renforce les contractions et les allonge. Gothlin (3) a obtenu les mêmes résultats. Lœb considère également que le calcium renforce la contraction cardiaque à l'encontre de l'opinion exprimée par Sabattani. Garrey, Mac-Callum ont constaté sous son influence, la tétanisation, la crampe du cœur.

Gautrelet (4) écrit que le calcium augmente l'amplitude du cœur aux dépens de son rythme. De 56 contractions à la minute le cœur passe en deux heures à 28. Le rythme reste régulier.

Gross (5) avait obtenu des résultats différents : pour lui l'addition de calcium renforce et accélère le cœur, le renforcement l'emporte sur l'accélération. Le chlorure de sodium en forte concentration affaiblit momentanément l'activité cardiaque.

(1) Loke, *Centralblatt für Physiologie*, 30 décembre 1905.

(2) Langendorff et W. Hueck, *Archiv für die gesammte Physiol.*, XCVI, p. 473-486, 1903.

(3) Gothlin, *Skandinavich's Archiv f. Physiol.*, XII, p. 1-51, 1901.

(4) Gautrelet, *Société Biologique de Bordeaux*, 4 juin 1907.

(5) Gross, Signification des sels de la solution de Ringer pour le cœur isolé des mammifères. *Archiv für die gesammte Physiologie*, p. 264-322, 1903.

Pouchet (1) établit qu'à petites doses le calcium détermine un accroissement de l'énergie du myocarde et une accélération de ses contractions ; à fortes doses on constate une chute de la pression artérielle et la paralysie du cœur qui s'arrête en systole, sauf dans les cas de contact direct avec les sels alcalino-terreux. Le myocarde est particulièrement sensible à l'action du calcium dont la présence en petite quantité est indispensable à l'entretien de ses propriétés rythmiques. Dans l'action toxique, la mort se produit par paralysie du cœur, on voit survenir de l'arythmie, des intermittences, les contractions myocardiques sont de plus en plus rares et affaiblies jusqu'à l'arrêt définitif.

Loeper et Boveri (2) ont obtenu sous l'influence du calcium une élévation notable de la pression artérielle, l'augmentation d'énergie des battements cardiaques chez l'homme et des contractions du muscle cardiaque chez les animaux en expérience. Bien plus ces auteurs ont pu obtenir avec une alimentation calcique prolongée pendant un mois des hypertrophies énormes du cœur de lapins.

Ces données de l'expérimentation ont été portées sur le terrain clinique par Sir Lauder Brunton (2), médecin consultant à St-Bartholomew's Hospital. Le premier il a utilisé le chlorure de calcium comme cardio-tonique et a noté des effets favorables bien que relativement lents. Il préconise les doses de 1 à 2 grammes par jour, à doses réfractées de

(1) Pouchet, *Précis de pharmacologie.*

(2) Loeper et Boveri, La chaux et le cœur. *Société de Biologie*, 15 janvier 1907 et *Presse médicale*, 26 juin 1907.

(3) Lauder Brunton, *British medical journal*, 16 mars 1907. *Semaine médicale*, 20 mars 1907.

0 gr. 30 à 0 gr. 60 dans de l'eau ou dans du lait qui, contenant déjà des sels de calcium, est un bon adjuvant de toute thérapeutique cardiaque.

Loeper et Boveri considèrent aussi le chlorure de calcium donné à faible dose comme un médicament précieux de l'appareil cardio-vasculaire, mais à dose forte il peut être nuisible.

CHAPITRE XI

LE CHLORURE DE CALCIUM DANS LE PRURIT, L'ECZÉMA, SON ACTION CONTRE L'URTICAIRE, LES ENGELURES, LES ŒDÈMES, CONTRE LES ÉRUPTIONS SÉRIQUES.

C'est encore A. E. Wright (1) qui a fait connaître le premier l'emploi du chlorure de calcium contre une série d'affections se traduisant par de l'infiltration séreuse, *engelures*, *urticaires*, *œdèmes*, et contre les *éruptions sériques*.

En 1894, Wright (2) préconise le chlorure de calcium contre l'*urticaire* quand celui-ci est *associé à une diminution de la coagulabilité du sang*. L'urticaire est alors une véritable *hémorragie séreuse*, il se rencontre souvent chez des hémophiles, et les causes qui le provoquent sont celles qui diminuent la coagulabilité du sang. Tels sont : l'ingestion de fruits verts dont l'acide immobilise les sels de calcium ou augmente leur élimination par les urines (3), l'absorption de crabes, de moules, l'absorption de rhubarbe dont les oxalates précipitent le calcium, les lavements de savon dont les acides agissent de même, l'alcool, les vins, qui par les

(1) Wright, On methods of increasing and diminisching the coagulability of blood. *British med. journal*, 1894.

(2) Wright, On the treatment of hemorrages and urticarias wich are associated with deficiens blood coagulability. *The Lancet*, janvier 1896, p. 153. — On the association of serous hemorrages with the conditions of defection blood coagulability. *The Lancet*, 19 septembre 1896, p. 807.

(3) Pierallini, *La Sperimentale*, 1906, p. 59-100.

acides citriques ou tartriques suppriment la chaux du sang.

L'auteur attribue à la même cause,c'est-à-dire à la diminution de coagulabilité, l'éruption qui succède à l'injection de sérum antidiphtérique. Shore, du reste, a pu provoquer chez le chien des urticaires par des injections anti-coagulantes de peptone. Wright ajoute que l'éruption nocturne d'urticaire, ainsi que l'aggravation nocturne des hémorragies hémophiliques, pourrait résulter de la diminution nocturne de l'acide carbonique.

L'urticaire indiquerait donc parfois un manque de chaux de l'organisme et chez les tuberculeux, en particulier, impliquerait la nécessité d'un traitement recalcifiant.

Le chlorure de calcium, qui augmente la coagulabilité du sang, amène la disparition de l'urticaire. Wright signale plusieurs guérisons (1). Dans un cas, un urticaire, qui durait depuis 3 jours, disparut en 3 heures après absorption de 2 grammes de chlorure de calcium et la coagulabilité du sang s'abaissait de 5 à 3 minutes John Scott a obtenu également de bons résultats de cette médication.

Wright (2) a également noté la coïncidence constante qui existe entre les *engelures* et la diminution de coagulabilité du sang. Il signale l'association fréquente d'épistaxis, d'urticaire, d'engelures ; la fréquence des engelures chez des sujets lymphatiques, hémophiles,chez des malades atteints de cachexie paludéenne avec formule sanguine rappelant celle de l'hémophilie : diminution de la coagulabilité et

(1) Wright, Notes of two cases of urticaria treated by the administration of calcium chloride. *The British J. of Dermatology*, 1896, p. 42.

(2) Wright, On the pathology and treatment of childblains. *The Lancet*, 20 janvier 1897, p. 303.

hypoleucocytose. La prédisposition de l'enfance aux engelures serait peut-être due à la décalcification causée par l'accroissement des os.

Aussi le traitement par le chlorure de calcium appliqué par Wright aux engelures à la dose de 0 gr. 50 à 2 grammes par jour à doses réfractées lui donne 6 fois sur 8 la guérison d'engelures persistantes. Dans les 6 cas, il note une augmentation rapide de la coagulabilité ; dans les cas défavorables ce résultat a manqué ou n'est apparu que passagèrement.

Wright, dans ses recherches sur l'urticaire, avait été amené à rechercher si les éruptions qui se produisent à la suite d'injection de sérum antidiphtérique ne sont pas dues à une diminution de la coagulabilité du sang.

L'existence, dans quelques cas, d'une diminution de la coagulation lui fit employer le chlorure de calcium, afin d'augmenter la coagulabilité et de prévenir l'éruption. Le médicament fut donné à la dose de 15 à 30 grains. Dans un cas typique d'éruption aiguë avec temps de coagulation égal à 8 minutes, l'administration du chlorure de calcium fit en quelques heures descendre à 4 minutes le temps de coagulation et le rash disparut très rapidement.

Cette même propriété fut utilisée par Wright contre certains *œdèmes locaux* consécutifs à des injections de cultures de bacilles typhiques. Chez un cheval auquel chaque injection de bacilles typhiques virulents provoquait *in situ* des œdèmes énormes, l'ingestion préventive de chlorure de calcium empêcha dans la suite l'apparition d'œdème. Chez deux hommes l'injection de bacilles morts provoquait un gonflement qui était remplacé par une simple rougeur grâce à l'ingestion préalable de chlorure de calcium.

Le chlorure de calcium peut donc être employé dans les diverses vaccinations anticholériques, antityphiques, antivarioliques, contre l'œdème local produit par ces vaccinations.

Il agit également d'après Wright (1) contre certains œdèmes des hémophiles et les œdèmes étendus consécutifs aux piqûres de vipères et que Wright attribue à la diminution de coagulabilité du sang.

C. J. Martin (2) a en effet noté que, quand le venin de vipère ne produit pas la coagulation immédiate dans les vaisseaux, il cause une diminution extrême de la coagulabilité.

Spillmann, puis Wright ont aussi préconisé le chlorure de calcium dans les *épanchements intra-articulaires et des autres séreuses*, Spillmann s'adressait surtout aux épanchements liés à la scrofule, Wright aux épanchements liés à l'hémophilie, à la maladie de Barlow, au beriberi.

Spillmann admet que c'est en activant la combustion et la diurèse que le chlorure de calcium agit sur les *hydarthroses* et sur les épanchements séreux.

Coze, de Nancy, a étendu cette action au traitement des *arthrites* et du *rhumatisme chronique*.

Ces propriétés des sels de calcium ont été confirmées par beaucoup d'autres ; Paramore (3) a rapporté, à propos de

(1) Wright, *The Lancet*, 19 septembre 1896.

(2) C. J. Martin, *Comptes rendus de la Nouvelle-Galle du Sud*, juillet 1895 et *Journal de Physiologie*, vol. XV.

(3) Paramore, An experimental study of some cases of urticaire. *British Journal of Dermatology*, juillet-août 1906. — Wright et Paramore, On certain points in connexion with the exaltation and reduction of blood coagulability by therapeutic measures. *The Lancet*, 14 octobre 1905.

l'urticaire et de l'action du chlorure de calcium sur cette affection, des faits caractéristiques.

Un malade atteint d'urticaire a pris à trois reprises de l'acide citrique pendant une période d'accalmie. Chaque absorption d'acide citrique était suivie d'une poussée d'urticaire qui cédait à l'administration de lactate de calcium. Paramore put provoquer sur lui-même par ingestion de 10 grains d'acide oxalique (0 gr. 65) pendant quelques jours des accidents urticariens. Au bout de deux à trois jours apparurent des démangeaisons surtout nocturnes, au bout d'une semaine des papules et des pétéchies, en même temps que d'autres accidents imputables à l'appauvrissement calcique : insomnie,hyperexcitabilité.

Ross (1), chez 3 malades atteints de céphalée accompagnée d'urticaire et d'engelures, vit les accidents céder à l'administration de lactate de calcium, et reparaître par ingestion de citrate de potasse.

Dans 17 cas sur 21, il a vu les œdèmes des paupières et des extrémités céder au même traitement.

En France M. Netter, a repris les expériences de Wright et, dans une série de publications à la Société de Biologie, a exposé le résultat de ses travaux (2). « Je ne connais pas, écrit-il,pour combattre et prévenir l'urticaire de médicament préférable aux sels de calcium » (3), et à l'appui de cette constatation,M. Netter cite une observation poursuivie pendant un an et demi et que nous regrettons de ne pouvoir reproduire en entier.

(1) Ross, On the relief of certain headaches by the administration of one of the salts of calcium. *The Lancet*, 20 janvier 1906.

(2) Netter, *Société médicale des hôpitaux*, 8 mars 1907.

(3) Netter, Les sels de calcium dans le traitement de l'urticaire. *Société de Biologie*, 16 mars 1907 et 13 avril 1907.

Cette observation est celle d'une femme qui, sans autre tare qu'une nervosité assez grande, présenta en juillet 1905 une première attaque d'urticaire géante. Une erreur du pharmacien fit substituer au chlorure de calcium prescrit par M. Netter du chlorure de sodium et le remède exagérait l'éruption. Les traitements ultérieurs (bromures, salicylate de soude, alcalins, quinine), institués par un médecin spécialiste en août et octobre 1905, ne furent pas plus heureux. Le 26 octobre, l'emploi du chlorure de calcium amena la guérison rapide de l'urticaire, et les atteintes ultérieures furent également enrayées ou même prévenues par ce traitement. En cours de traitement la malade put ingérer sans inconvénient les aliments les plus susceptibles de provoquer l'urticaire.

Parhon et Urechie (1), de Bucarest, ont obtenu également la guérison rapide de deux cas d'urticaire traités par le chlorure de calcium.

Mais la diminution de la coagulabilité du sang invoquée par Wright n'est pas la cause de l'urticaire avec lequel elle coïncide habituellement, elle manque dans l'observation de Paramore où l'ingestion d'acide oxalique n'avait pas modifié le temps de coagulation,

D'autres éléments peuvent être invoqués pour expliquer l'urticaire qui est comparable à un certain nombre d'œdèmes toxi-infectieux. Or ces œdèmes, dus à la pénétration dans l'organisme de poisons bactériens, sont constitués par la fixation locale de chlorures et l'appel de liquide qui en résulte (2). Un élément semblable peut se rencontrer dans l'urticaire. L'antagonisme du calcium vis-à-vis du sodium peut alors être invoqué ; les effets du calcium sont les

(1) Parhon et Urechie, *Société de Biologie*, 16 novembre 1907.
(2) Roger et Josué, *Société de Biologie*, 1895.

mêmes que ceux du régime déchloruré qui a donné dans l'urticaire d'excellents résultats.

Mais le processus intime est encore à rechercher. M. Netter rappelle que l'œdème est sous la dépendance de la pression osmotique, elle-même en rapport avec la répartition des électrolytes. Il rappelle l'expérience de Lœb (1) : les muscles placés dans une solution équimoléculaire de chlorure de sodium ou de potassium augmentent de poids en absorbant de l'eau, ils perdent au contraire 20 pour 100 dans une solution de chlorure de calcium. L'apport de calcium ne pourrait-il agir en soustrayant l'eau extravasée dans les plaques d'urticaire ? écrit M. Netter. Agit-il au contraire par son action antitoxique mise en lumière par Mathews (2) et d'autres élèves de Lœb, ou par son action sur les hémolysines bactériennes qu'ont fait connaître Vincent et Dopter (3) ? Ces questions restent à résoudre.

Quoi qu'il en soit, la clinique prouve les bons effets du chlorure de calcium. La dose préconisée par Netter est de 1 à 4 grammes par jour, l'administration peut être prolongée pendant 8 à 10 jours. Mais cette médication doit être interrompue un jour sur quatre, l'excès de calcium produisant le même effet que son défaut.

M. Netter assimile *les urticaires consécutives aux injections de sérum* à celles qui apparaissent chez les chiens à la suite

(1) Lœb, Ueber die Ahnlichkeit der Flussigkeitresorption in Muskeln in Seifen. *Archives de Pfluger*, LXXV, 1899.

(2) Mathews, The toxic and antitoxic action of Salts. *American journal of physiology*, 1905.

(3) Vincent et Dopter, *Société de Biologie*, 3 mars 1906.

d'injections de peptone qui diminuent la coagulabilité. Aussi le traitement par le chlorure de calcium paraît le traitement de choix, et dès 1905, reprenant les expériences de Wright, Netter (1) a attaché son nom à l'emploi si précieux du calcium *contre les accidents sériques.*

Un certain nombre d'enfants de son service de l'hôpital Trousseau ont eu du calcium en même temps que l'injection de sérum, un nombre égal d'enfants servant de témoins. Pour éviter toute cause d'erreur, M. Netter a employé la méthode alternante, un malade sur deux a pris du calcium sans distinction d'âge, de gravité, d'ancienneté ou de localisation de la diphtérie ou de quantité de sérum injecté. Sur 516 enfants 258 ont pris du calcium, à la dose de 1 gramme par jour, le jour de l'injection et les deux jours suivants. Il y eut 12 éruptions chez les sujets traités, 35 chez les enfants témoins.

Le chlorure de calcium diminue donc les éruptions post-sériques sans nuire à l'action du sérum. C'est à l'action antitoxique du sel plus qu'à l'action anticoagulante que Netter attribue ces résultats qui ont été consignés dans la thèse de Cousin (2). Cette action antitoxique s'exerce contre divers poisons chimiques et contre divers alcaloïdes dont les sels de chaux semblent amener la précipitation qui en produit l'innocuité.

La dose des sels de calcium nécessaire pour prévenir les accidents sériques doit être *proportionnelle aux quantités de sérum* injecté et au nombre des injections, les chances d'éruption étant en rapport avec la quantité de sérum absorbé. En outre les sujets qui reçoivent deux injections successives présentent plus fréquemment des éruptions. Cette

(1) Netter, *Société de Biologie*, 10 février 1906, p. 279.
(2) Cousin, Thèse de Paris, 1905.

sensibilité est due à un phénomène spécial décrit par MM. Hamburger et Moro ; le sérum injecté pour la seconde fois est précipité par les anticorps développés par la première injection, d'où une multitude de petites thromboses troublant la circulation et déterminant l'éruption. Cette éruption est moins facilement prévenue par les sels de calcium, et leur dose doit être augmentée dans les cas d'injections répétées comme dans les cas d'injections abondantes.

Ces résultats ont été confirmés par tous les thérapeutes et nous avons pu dans le service des douteux aux Enfants-Malades apprécier pendant un an la valeur de ce traitement. Chez le Dr Renon à la Pitié, nous avons obtenu un résultat heureux contre des arthralgies post-sériques.

Un malade, un mois après une injection de sérum antidiphtérique, présentait des arthralgies alternant avec des éruptions urticariennes. Ces accidents persistèrent près de deux mois malgré tous les traitements employés. Les phénomènes douloureux étaient assez intenses pour empêcher la marche. Le chlorure de calcium à la dose de 1 gramme par jour fit disparaître au bout de deux jours tous les accidents qui n'ont pas reparu dans la suite. Dans le même service, le chlorure de calcium, bien que donné préventivement, n'eut aucune action sur des accidents sériques, qui évoluèrent chez une jeune fille, déjà en traitement pour des arthralgies.

Nous avons également employé le chlorure de calcium avec succès contre une forme rare d'œdème localisé, fugace, du front, apparaissant au réveil et disparaissant au cours de la matinée, siégeant au niveau des bosses frontales, tantôt d'un côté, tantôt de l'autre et n'ayant envahi qu'une fois la paupière. Le sujet qui en était atteint était un adulte bien portant, et cette affection, indolente, non prurigineuse, sans céphalée, le gênait seulement pour mettre son chapeau. Ces œdèmes, d'abord rares, ne survenant que tous les huit jours environ, devinrent bientôt plus fréquents, presque quotidiens.

Sous l'influence du chlorure de calcium à la dose de 0 gr. 50 par jour ces phénomènes devinrent exceptionnels, et l'œdème n'atteignait que rarement le volume antérieur.

Mais nous avons vu le chlorure de calcium échouer dans le traitement des œdèmes des membres inférieurs.

Gomés cependant l'avait utilisé autrefois contre l'éléphantiasis.

Le chlorure de calcium est donc un précieux auxiliaire à ne pas négliger contre les œdèmes aigus et surtout contre les accidents sériques parfois si pénibles, surtout chez l'adulte. Ce nouvel emploi thérapeutique de ce sel est un des plus répandus.

D'autres emplois découlent des précédentes. En effet, la lésion cutanée n'est pas le seul élément de l'urticaire. Le *prurit* qui en constitue un des symptômes est également amendé et guéri par le chlorure de calcium. En 1896, Savill (1) avait déjà insisté sur les modifications du sang qui se rencontrent dans le prurit, où la coagulabilité est souvent diminuée. En employant, parfois pendant plusieurs semaines, le chlorure de calcium à fortes doses. Savill déclare n'avoir jamais éprouvé d'insuccès. Dans 4 cas l'affection reparaissait dès que l'on cessait le traitement. Le chlorure de calcium doit être employé à la dose de 20 grains qui sera élevée progressivement à 30 et 40 grains (1 gr. 30, 1 gr. 80, 2 gr. 60). Le remède agit plus lentement chez des personnes âgées il doit être continué pendant 1 à 3 semaines après la disparition des symptômes.

MM. Netter (2), Panesco et Urechie considèrent également

(1) Thomas Savill, De la pathogénie du prurit, son traitement par de fortes doses de chlorure de calcium. *The Lancet*, 1er août 1896, p. 300.

(2) Netter, *Société de Biologie*, 16 mars.

le chlorure de calcium comme l'un des meilleurs remèdes du prurit essentiel. M. Netter attribue à la diminution du calcium, agent modérateur, un rôle dans la genèse du prurit et rappelle l'expérience de Lœb (1) démontrant le rôle hyperesthésiant des solutions diluées d'oxalate ou de citrate de soude.

Une grenouille normale dont on plonge une patte dans l'eau reste immobile ; si on met cette patte momentanément en contact avec une solution diluée d'oxalate ou de citrate de soude ; la grenouille ne paraît pas souffrir. Vient-on à plonger ensuite la patte ainsi préparée dans l'eau, la grenouille fait des efforts violents pour retirer le membre. Les sels ont enlevé à la peau les agents modérateurs qui empêchent l'hyperesthésie. De même Mac Callum, en faisant ingérer de petites quantités de citrate de soude à des lapins, provoque chez eux une hyperexcitabilité cutanée extrême qui se prolonge plusieurs semaines après l'ingestion. Paramore après l'ingestion de 0 gr. 65 d'acide oxalique pendant 3 jours éprouva de violentes démangeaisons.

A la suite des résultats obtenus avec le chlorure de calcium contre le prurit, M. Netter essaya ce médicament contre l'*eczéma*.

Le rôle favorable, antérieurement connu, du chlorure de calcium dans les états lymphatiques et scrofuleux l'indiquait également chez les eczémateux.

Les résultats cliniques furent conformes à ce que la théorie permettait d'espérer.

Antérieurement, C. Parhon et C. J. Urechie de Buca-

(1) Lœb, On the production and suppression of muscular twitchings and hypersensitiveness of the skin by electrolytes. *University of Chicago Decennial Publications*, 1902.

rest avaient publié d'excellents résultats de cette médication. Dans un cas d'eczéma aigu, le chlorure de calcium à la dose de 3 grammes par jour fit disparaître au bout de 5 jours le prurit, et en 11 jours l'affection était complètement guérie. Tout traitement local avait été exclu. Dans un cas d'eczéma de la face, le chlorure de calcium avait de même donné des résultats satisfaisants.

Il y a longtemps du reste, en 1847, Cazenave (1) avait préconisé ce sel dans l'impétigo, l'eczéma, le lupus et en général dans toutes les affections qui sont liées à l'état lymphatique et à la scrofule (2), états dans lesquels Biett employait également avec succès la formule suivante à la dose de 3 ou 4 cuillerées par jour :

Hydrochlorate de chaux	8 à 15 gr.
Eau distillée.	500 gr.
Sirop de gentiane	60 gr.

Netter, Parhon et Urechie attribuent l'action favorable du calcium à son influence modératrice et à son action antagoniste vis-à-vis du sodium. Netter rappelle l'action nocive du sel sur les dermatoses et en particulier sur l'eczéma, et l'avantage du régime déchloruré et du régime lacté riche en chaux et pauvre en chlorure de sodium. Récemment même, Finkelstein (3) préconise dans l'eczéma des nourrissons, surtout des nourrissons de souche arthritique, le lait

(1) Cazenave, *Appendice thérapeutique au codex*, 1841 et *Union médicale*, 1847.

(2) Cazenave, Hydrochlorate de chaux cristallisé, son emploi dans le traitement de certaines maladies de la peau. *Ann. des mal. de la peau*, octobre 1850 et *Bull. de thér.*, 1850, p. 475.

(3) Finke stein, *Med. Klinik*, 5 septembre 1907.

déchloruré (1). Nous avons suivi nous-mêmes un nourrisson dont l'eczéma paraissait entretenu par l'abus du sel que faisait la nourrice.

On peut aussi noter l'antagonisme de l'eczéma et des affections inflammatoires, qui produisent des phénomènes dits de métastase. Une pneumonie, de la congestion pulmonaire intercurrente, améliorent un eczéma qui reparaît après la guérison. Ces affections agissent-elles à la manière d'abcès de fixation ou par l'appel et la localisation des chlorures au point enflammé, ce ne sont là encore que des hypothèses à vérifier.

On peut conclure de ce qui précède que le chlorure de calcium a pour rôle dans l'eczéma de parer à des troubles du métabolisme calcique et il serait intéressant de noter les échanges du calcium dans les dermatoses.

Dans sa thèse, François Dainville a rappelé l'existence de la rétention chlorurée avec diminution de la concentration moléculaire des urines par suite de la défaillance rénale passagère. D'autres éléments peuvent aussi être invoqués et en particulier l'état des organes chargés de la régularisation du métabolisme calcique, *le corps thyroïde* principalement (2). Nous pouvons ajouter *le foie*, qui joue un rôle dans la coagulation du sang, dans certains processus hémorragipares, dans l'eczéma, et dans la plupart des accidents

(1) Ce lait est préparé par coagulation, à l'aide du ferment lab, en remplaçant les quatre cinquièmes du sérum par autant de décoction d'avoine et en y ajoutant les caillots de caséine, lavés et passés au tamis. Cette préparation, légèrement sucrée, contient la totalité de la caséine et du beurre du lait et un cinquième seulement des sels du lait. L'auteur obtint avec cet aliment plusieurs succès.

(2) C. Parhon et Papinian, *Presse médicale*, n° 1, janvier 1905.

qui rentraient autrefois dans le cadre de l'arthritisme (1).

L'action du corps thyroïde dans l'eczéma et dans diverses dermatoses a fait l'objet de nombreux travaux de Byrom-Bramwell, Pospelov, G.Gauthier, Heilberg.

Gastou et Bogolepoff ont trouvé des altérations de la thyroïde et des capsules surrénales dans les érythèmes desquamatifs et les affections bulleuses.

Léopold Lévi et H. de Rothschild (2) ont publié 3 cas d'eczéma prurigineux coïncidant avec des phénomènes d'insuffisance et d'instabilité thyroïdiennes et améliorés par le traitement thyroïdien.

L'eczéma, ajoutent-ils, tire le même avantage du traitement par le chlorure de calcium. Il en est de même de l'urticaire qui est souvent guéri par l'extrait thyroïdien, du prurit et dans le prurit des ictériques le traitement thyroïdien a été utilisé avec succès par MM. Gilbert et Herscher.

Il y a donc dans ces cas identité des résultats de ces deux médications.

L'explication paraît être trouvée dans l'influence du corps thyroïde sur le métabolisme calcique soutenue par Parhon et Papinian, par Léopold Lévi et H. de Rothschild, par Silvestri et Tassato.

Quant à l'action du chlorure de calcium antagoniste des sels de sodium, L. Lévi et H. de Rothschild se demandent si elle ne s'exerce pas sur la peau comme sur l'intestin en tant que régulatrice du système nerveux.

(1) Maille, *De la mort rapide dans l'eczéma du nourrisson.* Thèse de Paris, 1907.

(2) L. Levi et H. de Rothschild, Eczéma et dermatoses prurigineuses, chlorure de calcium, corps thyroïde. *Société de Biologie*, 1907.

On voit donc que le mode d'action du chlorure de calcium dans les dermatoses prurigineuses et en particulier dans l'eczéma est à peine connu ; son action est un fait qui reste acquis par les résultats cliniques dont les publications se multiplient.

Il est intéressant aussi de noter que parmi les *eaux minérales* qui agissent efficacement pour la guérison de l'eczéma, beaucoup contiennent une proportion parfois considérable de sels de chaux.

Citons seulement les sources sulfatées calciques de Bagnères-de-Bigorre (1 gr. 40 de sulfate de chaux) qui réussit dans les dermatoses prurigineuses, Saint-Gervais. Mais par contre, la Bourboule, Néris, ne contiennent qu'une portion infime de sels de chaux.

CHAPITRE XII

LE CHLORURE DE CALCIUM DANS LE MAL DE BRIGHT ET LES NÉPHRITES

A.-E. Wright et Ross (1) ont préconisé l'emploi des sels de calcium contre certains cas d'*albuminurie physiologique*. Ces auteurs ont distingué ces albuminuries de l'albuminurie par lésion rénale en étudiant le quotient de l'élimination par un procédé qu'ils préconisent et préfèrent à la cryoscopie (2).

Pour eux l'albuminurie physiologique serait une transsudation de lymphe à travers les tubuli contorti du rein et en dehors de l'exercice, des troubles nerveux, et de la station debout prolongée qui augmente la tension dans les capillaires rénaux, les auteurs incriminent surtout *la diminution*

(1) Wright et Ross, *The Lancet*, 21 octobre 1905.

(2) Le principe de ce procédé est le suivant : mesurer le degré de dilution auquel il faut amener l'urine et le sérum du sang pour produire l'hémolyse d'une quantité définie de globules rouges en prenant comme terme de comparaison l'action de solutions croissantes de chlorure de sodium sur une quantité égale des mêmes globules.

Il faut donc : du sang prélevé par piqûre au doigt que l'on mélange comme pour les recherches ordinaires d'hémolyse 1° avec une solution croissante de chlorure de sodium ; 2° avec des dilutions de plus en plus étendues d'urine et de sérum, afin de déterminer la dilution qui hémolyse complètement et qui aura même teneur en sel que la dilution hémolysante de chlorure de sodium. Pour obtenir le coefficient d'excrétion, on divise le sel contenu dans le sérum du sang par le sel contenu dans l'urine.

de coagulabilité du sang. Ils l'ont rencontrée dans tous les cas et si l'on augmente la coagulabilité du sang par l'ingestion de sels de calcium, l'albuminurie physiologique disparaît en un temps qui varie de une heure à un ou plusieurs jours. Quelques cas d'albuminurie coïncidaient avec de l'urticaire. Quelle que soit la quantité d'albumine, qu'il existe simplement quelques traces ou une quantité qui a pu atteindre 15 divisions d'Esbach, la guérison a été absolue malgré des marches prolongées.

Les auteurs se proposent dans des expériences ultérieures de rechercher si l'albuminurie peut être augmentée par décalcification et par l'emploi d'agents lymphagogues : écrevisses, crabes, crustacés, fraises.

Les albuminuries de cause rénale ne sont pas diminuées par l'emploi des sels de calcium, et dans quelques cas l'albuminurie au lieu de diminuer a augmenté. Dans ces cas il y avait des cylindres urinaires, des leucocytes dans l'urine.

Wright et Ross donnent donc comme un des caractères différentiels de l'albuminurie physiologique, sa coexistence avec la diminution de la coagulabilité du sang et sa guérison par les sels solubles de calcium.

Mais en 1907, Iscovesco (1) a étudié le sang des brightiques présentant de l'albuminurie chronique sans polyurie avec des œdèmes intermittents, des cylindres urinaires épithéliaux et dans tous les cas une quantité d'albumine dépassant 3 grammes et atteignant 15 grammes par litre.

Il a remarqué que :

(1) Henri Iscovesco, *Société de Biologie*, 23 février 1907.

1° La résistance globulaire est considérablement diminuée chez les brightiques.

2° Le sérum des brightiques est très hémolysant. Il l'est infiniment plus qu'à l'état normal pour les globules de sang étranger, il l'est aussi pour les globules de sang humain normal.

Si on ajoute au sérum brightique des sels de calcium, on peut diminuer et même supprimer le pouvoir hémolytique.

Ces faits sont analogues à ceux que signalent MM. Vincent, Dopter et Billet sur la neutralisation par le chlorure de calcium du pouvoir hémolysant d'une sensibilisatrice spécifique et d'alexine.

En présence de ces faits, Iscovesco a donné du chlorure de calcium à des malades à la dose de 20 à 75 centigrammes par jour. Tous, sans exception, ont présenté une diminution importante dans la quantité d'albumine éliminée.

Un des malades est tombé en un mois de 8 grammes d'albumine par litre à 1 gr. 50, un autre de 12 grammes à 1 gr. 50. Parallèlement il y aurait amélioration générale et diminution du pouvoir hémolysant du sérum.

Mais Iscovesco n'a jamais vu la disparition complète de l'albuminurie. Il semble que l'albumine tienne à deux facteurs, l'un local rénal contre lequel le calcium ne fait rien, l'autre toxique, sanguin, que le calcium supprime.

Par conséquent : 1° l'adjonction des sels de calcium augmente chez les brightiques la résistance globulaire et diminue, supprime même le pouvoir hémolysant du sérum.

2° L'administration des sels de calcium amène une diminution importante de la quantité d'albumine, sans cependant la supprimer totalement.

3° L'auteur attribue cette action particulière du calcium à son antagonisme avec le sodium et il semble que ce qui importe à la vitalité de la cellule rénale, ce n'est pas la quantité absolue de chlorure de sodium, mais la proportion de l'ion sodium par rapport aux autres ions normaux de l'organisme.

4° L'action bienfaisante du lait est peut-être due à ce que cet aliment introduit dans l'organisme des quantités importantes de calcium.

5° Les sels de magnésium, antagonistes du calcium, sont particulièrement toxiques chez les brightiques avec rétention chlorurée. Cela tient à ce que le magnésium comme le zinc, le cobalt et le mercure sont les antagonistes de l'ion calcium.

Par conséquent, les résultats de M. Iscovesco appuyés sur des notions théoriques différentes de celles que Wright et Ross avaient acceptées ont été contraires à ceux qu'avaient obtenus ces auteurs.

M. Netter (1) recommande également l'administration du chlorure de calcium dans les néphrites et en particulier dans les néphrites aiguës. C'est par l'action antagoniste des sels de calcium sur le chlorure de sodium qu'il explique les résultats obtenus.

Ceconi (2) de Turin a déjà attribué à la prédominance des sels de sodium et à la rupture de l'équilibre des électrolytes, un rôle important dans l'explication des phénomènes urémiques.

Spadaro (3) de Naples montre que les sels de calcium peuvent neutraliser l'influence des sels de sodium dans la pression osmotique. Avec une diète hypocalcique le pouvoir osmotique du sang est de 0,46 et 0,49 ; avec une diète hypercalcique cette pression est de 0,56 et 0,58.

L'action nocive du chlorure de sodium est également mise en lumière par les travaux de Bunge (4) pour lequel

(1) Netter, Des applications médicales du pouvoir antitoxique des sels de calcium et de leur emploi dans l'albuminurie. *Société de Biologie*, 2 mars 1907.

(2) Ceconi, *Rivista critica di clinica medica*, 1906.

(3) Spadaro, Influenza del calcio sulla pressione osmotica del sangue. *Gazetta degli ospedali*, 1906.

(4) Bunge, *Lehrbuch der Physiologie*, 1901, p. 114.

l'ingestion de sel impose aux épithéliums rénaux une tâche inutile et dangereuse, par Richet et Dastre, par Torrindo (1), par Castaigne et Rathery (2) qui ont montré la fragilité de l'épithélium rénal soumis à l'action de liquides hypertoniques.

Les observations de Widal et Javal (3) ont également prouvé que la rétention des chlorures devient facilement une cause d'albuminurie, que chez un albuminurique avec œdème toute ingestion d'un excès de chlorure augmentait le poids d'albumine sécrétée par les reins, que par contre un régime déchloruré avait le plus souvent comme conséquence une diminution de l'albumine existante. Les observations de Achard (4), de Vaquez (5) confirment ces données.

Le rôle nocif du chlorure de sodium pouvait avoir pour corollaire l'action thérapeutique du chlorure de calcium et M. Netter signale les essais antérieurs favorables, du traitement des néphrites par les sels de calcium.

Kuchenmeister (6) en 1868 a donné de l'eau de chaux dans la néphrite scarlatineuse. Il a obtenu une augmentation de la diurèse, une diminution de l'albuminurie, une résorption rapide de l'anasarque.

La même année Baudin (7) traite par l'iodure de calcium et guérit une néphrite grave.

(1) Torrindo, L'abusa di chlorure di sodio come causa di nefrite. *Riforma medica*, 1904, p. 217.

(2) Castaigne et Rathery, *Etude expérimentale de l'action du chlorure de sodium sur l'épithélium rénal*, 1903, p. 309.

(3) Widal et Javal, *Société médicale des hôpitaux*, 26 juin 1903.

(4) Achard, *Société médicale des hôpitaux*, 31 juillet 1903.

(5) Vaquez, *Société médicale des hôpitaux*, 1903.

(6) Kuchenmeister, *Oesterreichische Zeitschrift für praktische Heilkunde*, 1868.

(7) Baudin, *Bulletin thérapeutique*, 1868.

Stromeyer, il y a soixante ans, employait avec succès le phosphate de chaux dans les hématuries et Caspari en 1872, Engelsberg en 1873, confirmèrent ses résultats.

M. Rénon (1) a également utilisé le chlorure de calcium dans les albuminuries quelle qu'en soit la cause. Dans la moitié des cas, il a observé une diminution notable de l'albumine, dans un quart des cas la disparition complète de celle-ci, sans modifier le régime alimentaire des malades et sans arrêt dans leurs occupations. Dans un quart des cas le chlorure de calcium n'a eu aucune action, dans quelques cas rares il a même augmenté beaucoup la quantité d'albumine.

Les observations publiées par M. Rénon précisent l'importance de ces résultats.

Une jeune fille de 15 ans, traitée depuis 3 ans pour une albuminurie continue à type orthostatique, sous la dépendance certaine de la débilité rénale héréditaire de M. Castaigne, a vu disparaître après 25 jours d'une médication quotidienne par 0 gr. 40 de chlorure de calcium, cette albuminurie qui avait résisté à tous les traitements. L'albumine oscillait de 0 gr. 10 à 0 gr. 30 le matin et de 0 gr. 40 à 1 gramme le soir.

Une jeune femme de 32 ans avait eu à la suite de trois grossesses de l'albumine dans l'urine. Quelques mois après un dernier accouchement la quantité d'albumine avait augmenté et s'élevait à 3 grammes par jour en moyenne, s'accompagnant d'œdème de la face et des membres, de fatigue intense, de nausées et d'élévation de la tension artérielle. Les médications classiques n'avaient amené aucun résultat. L'administration du chlorure de calcium pendant 28 jours à la dose de 0 gr. 50 par jour, a diminué progressivement le taux de

(1) Louis Rénon, Action du chlorure de calcium sur les albuminuries. *Bulletin général de thérapeutique*, 8 décembre 1907, p. 816-819.

l'albuminurie jusqu'à sa disparition ainsi que celle des œdèmes et de tous les autres symptômes.

Un jeune homme de 20 ans présentait toutes les fois qu'il montait à cheval, sans hématurie, 0 gr. 20 à 0 gr. 50 d'albumine pendant la journée et le lendemain. Après 22 jours d'emploi du chlorure de calcium les courses à cheval ne provoquèrent plus d'albumine.

M. Rénon a obtenu des effets analogues chez des malades âgés atteints de néphrite interstitielle et d'albuminurie plus intense.

Parmi les rares cas d'augmentation de l'albuminurie sous l'influence de cette médication, Rénon cite une malade de 25 ans, qui à la suite de 20 jours de traitement vit son albumine augmenter et passer de 1 gramme à 4 grammes.

M. Rénon nous a également cité des faits paradoxaux dans les résultats de ce traitement. Deux sœurs ayant contracté en même temps la scarlatine avaient conservé toutes deux de l'albumine. Le traitement par le chlorure de calcium, efficace chez l'une est resté sans résultat chez l'autre.

On ne peut déterminer, conclut Rénon, sur quelle variété d'albuminurie le chlorure de calcium agit ; « je l'ai vu réussir aussi bien dans les albuminuries infectieuses, dans les albuminuries tuberculeuses, dans les albuminuries toxiques endogènes et exogènes que dans les albuminuries dites physiologiques, orthostatiques, etc. »

Quant au mode d'action du chlorure de calcium on peut invoquer, avec Iscovesco, l'augmentation de la résistance globulaire et la diminution du pouvoir hémolytique du sang des brightiques. On peut admettre l'action antitoxique de l'ion calcique vis-à-vis de l'ion sodique, et le chlorure de calcium peut réussir là même où la cure de déchloruration

avait échoué. Quant aux insuccès, M. Rénon tend à les expliquer par le phénomène de réversibilité particulière observée quand la concentration calcique efficace est dépassée. D'où la nécessité des doses minimes, de 0 gr. 10 au début, doses que l'on porte progressivement jusqu'à 0 gr. 50.

D'autres théories pourraient être également émises :

La propriété spéciale du chlorure de calcium de dissoudre les matières albuminoïdes démontrée par Rougier (1) pourrait être invoquée.

Le chlorure de calcium pourrait empêcher l'action toxique exercée sur les albumines cellulaires par les liquides interstitiels surchargés de sels (Hallion et Carrion) ou par toute autre cause d'adultération.

Enfin Lamy et Mayer (2) ont montré que les sels de calcium à dose faible augmentent la quantité et la concentration de l'urine, en activant la fonction des cellules rénales. Au contraire les doses fortes amènent une diminution de l'urine en relation avec le ralentissement de la circulation sanguine dans le rein.

L'augmentation de la sécrétion urinaire sous l'influence du chlorure de calcium avait été signalée du reste longtemps auparavant par Wimmer, Rabuteau, Spillmann.

L'action du calcium sur la résistance globulaire et l'albuminurie a été de nouveau mise en relief par Teissier, Cade et Roubier de Lyon (3).

(1) Rougier, Thèse de Paris, 1881.
(2) Lamy et Mayer, *Société de Biologie*, 27 juillet 1906.
(3) M. le Pr J. Tessier, Cade et Roubier, *Société médicale des hôpitaux de Lyon*, 12 mars 1908.

Ces auteurs ont vu dans deux cas d'albuminurie celle-ci disparaître à la suite d'administration de chlorure de calcium, en même temps la résistance des globules rouges s'élevait très notablement, la coagulabilité du sang augmentait.

Nous avons essayé personnellement le chlorure de calcium dans dix néphrites de causes diverses, tant dans le service de M. Rénon que chez les malades de sa consultation.

Nous n'avons obtenu qu'un résultat relatif; par suite de l'augmentation de la diurèse, nous avons vu dans quelques cas la quantité relative d'albumine diminuer, la quantité absolue restant la même.

Nous avons compulsé en outre plus de 50 observations qui nous ont été fournies tant par nos collègues de la Pitié, que par le Dr Cauchoix qui a expérimenté le chlorure de calcium sur 30 cas dans le service du Dr Halipré à l'Hôtel-Dieu de Rouen ; dans tous ces cas nous n'avons constaté aucun résultat manifeste.

M. le Dr Devé, de Rouen, nous a signalé qu'ayant expérimenté le chlorure de calcium dans cinq cas d'albuminurie, il vit deux cas d'albuminurie physiologique guérir rapidement, mais n'obtint aucun résultat dans les trois autres cas où existaient des lésions rénales.

On voit donc que, comme le dit M. Rénon en terminant sa communication, « les incertitudes règnent encore sur cette intéressante question. Il était utile néanmoins d'attirer l'attention sur un traitement capable de rendre de grands services dans la pratique médicale courante » (1).

(1) Expérimentalement après avoir provoqué sur quatre lapins de l'albuminurie par des injections sous-cutanées de nitrate d'urane, nous avons injecté à deux d'entre eux du chlorure de calcium à la dose de 0 gr. 05. La quantité d'albumine ne fut pas influencée, mais la quantité d'urine fut augmentée. Les mêmes expériences renouvelées en faisant absorber le chlorure de calcium par voie buccale ont donné les mêmes résultats.

On peut aussi remarquer que les eaux minérales qui sont depuis longtemps réputées pour leurs heureux effets chez les brightiques comme celles de Saint-Nectaire, sont précisément riches en sels de chaux (sulfates, carbonates) et M. Netter tend à attribuer leur action à la présence d'éléments calciques dans leur composition.

CHAPITRE XIII

LE CHLORURE DE CALCIUM DANS CERTAINES FORMES DE GLYCOSURIE

Bock et Hoffmann en 1871 avaient les premiers constaté que l'injection à des lapins d'une grande quantité de solution de chlorure de sodium à 1 pour 100 détermine une diurèse intense avec présence du sucre dans l'urine.

Ces expériences ont été reproduites par Martin Fisher (1) avec les mêmes résultats. La glycosurie produite est sous la dépendance de la concentration des solutions injectées ; il n'y a pas de rapport entre l'intensité de la diurèse et celle de la glycosurie, l'albuminurie accompagne souvent la glycosurie. Mais Fisher a établi en outre que si on injecte des sels de chaux, on peut arrêter la glycosurie déterminée par l'injection de sels de soude.

Franck Underwill et Olivier E. Closson (2) ont repris les travaux de Fisher ; ils ont établi que la glycosurie provoquée par les injections de chlorure de sodium a plutôt pour cause un accroissement de la perméabilité rénale qu'une action spéciale sur le système nerveux central. A la suite des injections, le sang est plus dilué, l'hémoglobine diminue, les urines augmentent et le sucre apparaît. Cette perméabilité peut être diminuée par les injections d'un mélange

(1) Martin Fisher, *Archiv für die gesammte Physiologie*, p. 1-25, 1905.
(2) Franck Underwill et Olivier E. Closson, The mechanism of salt glycosuria. *American Journal of Physiology*, p. 321-333.

de chlorure de sodium et de chlorure de calcium et la glycosurie diminue parallèlement (1).

Mais la glycosurie provoquée chez le lapin par des injections intra-veineuses ou intra-artérielles, glycosurie due à la perméabilité rénale exagérée, s'accompagne d'hypoglycémie. L'injection de chlorure de calcium ramène à la normale la teneur du sang en sucre.

Cette propriété du chlorure de calcium n'est donc pas applicable au traitement des glycosuries avec hyperglycémie, et aux divers diabètes.

Nous avons néanmoins fait prendre à deux diabétiques du chlorure de calcium et notre collègue Ed. Joltrain a, sans plus de résultat que nous, appliqué ce traitement à un diabétique de son service.

(1) Charrin, Le Play et Goupil ont reproduit des expériences analogues et Le Play (thèse de Paris) indique l'application possible du chlorure de calcium au traitement de certains diabètes.

CHAPITRE XIV

LE CHLORURE DE CALCIUM ET LA TUBERCULOSE

Nous avons exposé plus haut (1) que pendant une période de près de 100 ans, le chlorure de calcium avait été considéré par nombre d'auteurs comme le remède le plus efficace de la *scrofule*. C'est au traitement de la scrofule que le premier Fourcroy employa « l'huile de chaux ». Il la prescrivait intérieurement à la dose de 1 gramme et faisait appliquer sur les régions qui étaient le siège d'engorgements lymphatiques ou autres, des compresses chaudes imbibées d'une solution concentrée. De plus, il se servait également pour l'usage externe d'une solution dans l'alcool.

L'emploi du chlorure de calcium contre la scrofule subit des variations ; les résultats obtenus étaient parfois contestés ; les uns enregistraient des succès dans les adénites tuberculeuses suppurées, que d'autres considéraient comme rebelles à ce traitement.

On l'utilisait aussi avec des résultats plus ou moins favorables dans la phtisie (2), Dujardin-Beaumetz et Rabuteau le préconisaient dans le traitement de la tuberculose pulmonaire et Rabuteau déclare qu'il favorise la formation créta-

(1) Voir Historique.

(2) SANDER, *Livre sur la phtisie*, 1808. — COHEN, *Caspers Wochenschrift*, 1834, p. 743.

cée des tubercules et exerce par le chlorure une action sur la nutrition.

Depuis cette époque, le chlorure de calcium fut peu employé, mais le principe d'une médication recalcifiante au cours des états tuberculeux était toujours admis et le calcium était absorbé sous l'une des nombreuses formes connues, de phosphates, chlorhydro-phosphates, glycérophosphates de chaux que l'empirisme avait consacrées.

Les mêmes notions empiriques avaient fait préconiser dans la tuberculose, les écailles d'huîtres pulvérisées, la poudre d'os et les inhalations de chaux (1). Ces deux dernières méthodes de traitement survivent encore.

Des études physiologiques plus récentes ont donné aux résultats obtenus avec les sels de chaux une sanction scientifique.

Les tuberculeux sont, en effet, des décalcifiés ; la décalcification de l'organisme traduit un double processus : de déminéralisation par exagération des dépenses organiques ; de tendance à la calcification pulmonaire, réaction de défense, qu'il importe de favoriser. Ce double processus a été bien mis en lumière par les études que lui a consacrées le professeur Al. Robin (2). Il a montré que chez les tuberculeux le coefficient de déminéralisation qui est de 30 pour 100 chez l'homme normal, s'élève à 37,7 pour 100 dans la tuberculose à la première période, à 31,46 pour 100 à la

(1) Despinay, Remarques sur le traitement de la première période de la phtisie pulmonaire par le saccharate d'écailles d'huîtres. *Bull. de thérapeut.*, 1860, p. 407.

(2) Robin, Composition chimique et minéralisation du poumon chez l'individu sain et chez le phtisique. *Soc. d'études scientifiques sur la tuberculose*, février 1907.

seconde période et à 29,64 pour 100 à la troisième période où le tuberculeux ne fait plus les frais de ses dépenses.

Il a signalé que, dans le poumon tuberculeux, les parties demeurées saines s'enrichissent en acide phosphorique et en chaux.

Divers phénomènes traduisent cette décalcification des tuberculeux.

M. Ferrier (1) a signalé la fréquence des caries dentaires chez les tuberculeux, il a noté que la guérison spontanée de cette maladie allait toujours de pair avec une amélioration de la dentition. Des dents molles devenaient dures à mesure que l'affection s'améliorait. La décalcification et la recalcification des dents permettent d'apprécier les variations de l'équilibre calcique du reste du corps.

Le purpura si fréquent chez les tuberculeux pourrait être jusqu'à un certain point rattaché à la même cause, ainsi que certaines formes de diarrhées simplement fonctionnelles, de céphalées et de névralgies.

Ferrier insiste sur l'un des éléments du processus de décalcification, l'acidité des « humeurs »,les acides se combinant avec la chaux pour former des sels peu assimilables, et il est curieux de rapprocher cette acidité de l'acido-résistance des bacilles de Koch.

Aussi M. Ferrier recommande-t-il de supprimer l'alcool et les graisses de l'alimentation, d'éviter l'ingestion d'acides, de combattre les fermentations gastriques, origine d'acides nocifs, en faisant absorber des eaux bicarbonatées

(1) Paul Ferrier, *La guérison de la tuberculose basée sur l'étude des cas de guérison spontanée*, 1906. — Traitement de la tuberculose pulmonaire par la recalcification. *Soc. méd. des hôp.*, 30 mars 1906.

calciques : Saint-Galmier, Pougues ; d'ajouter à un régime abondant sans excès, un supplément de chaux facilement assimilable, par exemple 1 à 2 grammes d'un mélange à parties égales de carbonate de chaux et de phosphate tribasique en deux fois, au moment des principaux repas.

Enfin M. Ferrier recommande, en cas de sécrétion gastrique insuffisante, de faire prendre du chlorure de calcium à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 50 à chacun des deux principaux repas.

M. Rénon (1) après des essais prolongés de cette médication a observé des résultats encourageants. Il recommande également l'emploi du chlorure de calcium, ajouté aux autres sels de chaux, en en surveillant l'action, afin de diminuer ou de cesser cette médication s'il survient des phénomènes d'intolérance gastrique ou intestinale.

Ce traitement a eu de nombreux adeptes et le chlorure de calcium est devenu un utile adjuvant de la recalcification des tuberculeux. On peut même le donner isolément et il trouve une indication plus particulière, dans les hémorragies et au cours du purpura des tuberculeux, et surtout au cours de la grossesse chez des tuberculeuses.

(1) Rénon, *Le traitement pratique de la tuberculose pulmonaire*, 1908. Masson, édit.

CHAPITRE XV

LE CHLORURE DE CALCIUM DANS LA GROSSESSE HÉMORRAGIES, ÉCLAMPSIE, TUBERCULOSE

Au cours de *la grossesse*, la médication recalcifiante par le chlorure de calcium nous a paru répondre à des indications multiples qui nous sont fournies par l'étude du *métabolisme calcique de la femme enceinte*.

D'après les travaux de M. le professeur Bar (1), le fœtus humain exige peu de chaux au début de son développement ; ses exigences sont plus grandes pendant la dernière partie de la vie intra-utérine et il acquiert pendant les 60 derniers jours les quatre cinquièmes de la chaux qu'il contiendra à terme.

La ration de chaux qu'un fœtus humain de poids moyen demande à l'organisme maternel pendant les deux derniers mois de la vie intra-utérine est de 0 gr. 65 par jour.

Charrin avait également signalé que le fœtus assimile pendant les 3 derniers mois de la grossesse une quantité de sels double de la quantité absorbée pendant les 6 premiers mois. *Cette assimilation est surtout active pendant la dernière semaine.*

L'accroissement de fixation du fœtus porte surtout sur le calcium et l'acide phosphorique et Miquel rapporte les chiffres suivants : Dans un fœtus de 7 mois pesant 1 kgr. 240

(1) Bar, *Leçons de pathologie obstétricale*, t. II.

il a pesé 8 gr. 233 de chaux, et dans un fœtus à terme de 3 kgr. 335, il y avait 46 gr. 56 de chaux. La chaux constitue déjà près de la moitié des sels organiques, et Hugounenq trouva après l'accouchement, dans 98 gr. 75 de cendres, 40 gr. 48 de chaux.

On voit donc que dans les derniers mois et surtout dans les derniers jours, l'appauvrissement calcaire de la mère devient considérable et ne peut être, même dans les conditions normales, contrebalancé par une absorption et une assimilation correspondante de calcium.

La chaux nécessaire au fœtus ne provient donc pas de la ration alimentaire insuffisante, elle est prélevée sur les réserves calciques maternelles grâce à un double processus : 1° *de désassimilation, de mobilisation de la chaux* ; 2° *d'utilisation meilleure de la chaux alimentaire* qui se traduit par une diminution de la chaux fécale et urinaire observée à la fin de la gestation.

La désassimilation calcaire libère le carbonate de chaux et le phosphate tricalcique contenus dans les os, elle jette dans la circulation une quantité de chaux qui dépasse les besoins d'abord faibles du fœtus et explique l'excès de chaux contenue dans les urines et les matières.

Cette décalcification se traduit cliniquement (1) par la production des ostéophytes assez communs pendant la grossesse, par le relâchement des symphyses et la laxité articulaire.

Elle se traduit également par le ramollissement du tissu dentaire, d'où les accidents de carie si fréquents dans la

(1) Rénon, *Le traitement pratique de la tuberculose*, p. 216.

grossesse et que traduit cet adage populaire « chaque maternité coûte une dent à la mère ».

Récemment le Dr Ely (1) a étudié la décalcification au cours de la grossesse au point de vue dentaire, il a remarqué que le fraisage des dents est plus aisé chez les femmes enceintes. Il a noté dans un cas la coexistence de décalcification dentaire et d'hémophilie traduisant dans ce cas la décalcification générale.

Cette décalcification dentaire gravidique est prouvée par l'examen histologique des dents chez les femmes enceintes. L'auteur propose, en dehors du traitement local, un traitement général recalcifiant, l'emploi des œufs et du lait, la suppression du chlorure de sodium.

La décalcification qui retire la chaux des os, jette dans le sang de la mère une quantité considérable de chaux. Le sang de la femme enceinte contient près de moitié plus de chaux qu'à l'état normal, tandis que les os en contiennent moins. Si ce processus de décalcification relative s'exagère il peut aboutir à l'ostéomalacie.

Mais si la femme enceinte est hypercalcifiée pendant les deux premiers tiers de la grossesse, il n'en est plus de même à la fin de la gestation. Les besoins du fœtus, si la ration alimentaire de la mère est insuffisante, produisent une décalcification absolue.

Le processus physiologique de décalcification peut, s'il est exagéré, devenir pathologique et il faut chercher à empêcher cette exagération par une alimentation riche en chaux.

(1) Ely, Thèse de Paris, 1908.

Aussi le Pr Bar propose de surveiller de près l'alimentation de la femme enceinte, de donner des jaunes d'œufs, du lait (100 gr. de jaune d'œuf contiennent 0 gr. 38 de chaux, 100 gr. d'extrait sec de lait de vache contiennent 1 gr. 51 de chaux) et d'insister sur les végétaux. La nourriture végétarienne apporte une proportion sensible de chaux non assimilée, mais elle accroît l'alcalescence du sang et l'appoint de chaux assimilée qu'elle donnera ne sera pas négligeable.

Le régime à base de lait, d'œufs, de végétaux que suivent les femmes de la campagne paraît donc être le meilleur qui puisse être proposé.

Ce régime a cet autre avantage de contenir une assez grande quantité de composés phosphorés organiques ; or d'après Desgrez et Aly Jaky le phosphore donne lieu à une meilleure utilisation et à la rétention du calcium, et le bilan des échanges phosphorés chez la femme enceinte suit une marche comparable à celui des échanges calciques.

« Je ne dis rien des médicaments, ajoute le professeur Bar, ils ne doivent être employés qu'exceptionnellement. La femme doit demander à ses aliments la chaux dont elle a besoin. Néanmoins l'emploi des alcalino-terreux est très rationnel, l'abus doit être proscrit. »

Toutefois, la dénutrition calcique qui apparaît à la fin de la grossesse et au moment de l'accouchement chez des femmes n'ayant eu qu'une alimentation insuffisante, joue peut-être un rôle dans *les hémorragies du travail et de la délivrance*, et dans l'apparition de *l'éclampsie*.

D'autres facteurs peuvent intervenir, et en particulier la rétention des chlorures urinaires que le Pr Bar signale

comme assez fréquente immédiatement avant l'accouchement. Cette rétention se manifeste souvent 2 ou 3 jours avant le début apparent du travail et peut se maintenir pendant les jours qui suivent la délivrance.

Ces deux facteurs antagonistes : diminution de l'élément calcium, augmentation de l'élément sodium au moment de l'accouchement, peuvent être évités.

Nous avons rappelé plus haut l'emploi avant les opérations sanglantes du chlorure de calcium pour faciliter l'hémostase, il était logique d'utiliser ce moyen thérapeutique pour prévenir les hémorragies de la délivrance.

M. le D[r] Macé a bien voulu essayer le chlorure de calcium chez des femmes enceintes à la Maternité. Les expériences qui ont porté sur 100 cas, n'ont pas paru donner de résultats bien positifs. Néanmoins sur ces 100 cas il n'est survenu aucune hémorragie grave. Le chlorure de calcium était donné par prises de 0 gr. 50 toutes les heures jusqu'à 2 grammes, dès que le travail s'annonçait.

Nous avons également pu suivre de plus près 18 accouchements dans lesquels le chlorure de calcium avait été donné, à temps et à une dose suffisante.

Dans tous ces cas la perte de sang fut en général minime au moment de la délivrance, et nous a paru également diminuée pendant les suites de couches.

De plus le calcium, outre son action hémostatique, possède un rôle comme activant des fibres lisses, il ne peut agir que favorablement sur le muscle utérin pendant le travail, et sa triple fonction sur la coagulation, la vaso-constriction des vaisseaux, la tonicité des fibres lisses peut en faire un auxiliaire utile dans les cas de décalcification.

Nous avons également signalé son action sur l'asthénie cardiaque, qui constitue une nouvelle indication à son utilisation contre certains *accidents gravido-cardiaques*, accidents dont la rétention chlorurée peut être considérée comme responsable pour une faible part par l'hypertension et l'affaiblissement du myocarde qu'elle provoque.

Mais c'est surtout comme *préventif d'accidents éclamptiques* que le chlorure de calcium peut être utilisé.

Les deux facteurs : rétention chlorurée, hypocalcification, sur lesquels nous avons insisté à propos de l'épilepsie, se rencontrent en effet chez la femme enceinte à la période où surviennent généralement les accidents éclamptiques.

Déjà Charrin attribuait la sensibilité particulière des femelles pleines aux poisons organiques, à la déminéralisation du névraxe.

Silvestri conclut de même qu'une série d'accidents de la puerpéralité, éclampsie, tétanie, névrites puerpérales, sont dus à l'hypocalcification du système nerveux.

Nous dirons plus loin quel rôle le corps thyroïde peut jouer dans ces accidents grâce à sa fonction de régularisateur de l'équilibre calcique.

Ces diverses théories rendent légitime l'emploi du chlorure de calcium ou de toute autre médication calcique à la fin de la grossesse.

Au traitement par le chlorure de calcium doit être joint un régime relativement déchloruré ; le chlorure de sodium n'agit pas seulement du reste comme hypertenseur, son antagonisme avec le calcium se traduit encore par un processus indirect démontré par Bar. L'ingestion d'une grande quantité de sel diminue l'acidité gastrique à moins

qu'il n'y ait rétention chlorurée, car celle-ci provoque indirectement une augmentation de l'acidité gastrique, or l'acidité gastrique joue un rôle important sur l'absorption de la chaux. Chez une chienne pleine, un régime riche en sel a pour conséquence un accroissement de chaux dans les fèces, une moins bonne utilisation de la chaux.

D'où cette conclusion applicable à la pratique obstétricale : La femme enceinte ne doit pas abuser du sel (1).

Le régime lacté riche en chaux, pauvre en sel répond donc à tous les desiderata et la clinique avait depuis longtemps reconnu son avantage.

Les mêmes théories contre-indiquent l'emploi du sérum physiologique dans le traitement de l'éclampsie ; du reste Macé et Pierret (2) ont montré que le régime chloruré, *le sérum, diminuent la diurèse*, tandis que la diète hydrique simple la favorise. Cette raison s'ajoute encore à celles que nous avons invoquées.

Le traitement calcique doit être prolongé pendant les suites de couches, il prévient les hémorragies tardives, et met en état de meilleure résistance contre les infections possibles. Il paraît aussi favoriser la *sécrétion lactée* qui constitue un facteur important de déperdition de chaux. Silvestri rappelle que l'élimination par la sécrétion lactée varie chez la femme entre 0 gr. 32 à 0 gr. 44 par litre, chiffre très élevé si l'on pense que l'élimination quotidienne de calcium chez l'homme adulte varie entre 0 gr. 24 et 0 gr. 47

(1) Bar, *loc. cit.*
(2) Macé et Pierret, Du point de congélation et de la teneur en chlorures du sérum et des urines chez les éclamptiques. *Société d'obstétrique de Paris*, 16 novembre 1908.

et que la quantité de lait chez la nourrice peut atteindre 1.800 grammes.

Le traitement recalcifiant est surtout indiqué chez la femme enceinte tuberculeuse.

Le métabolisme calcique de la grossesse expliquerait en partie, d'après M. Rénon, l'*évolution de la tuberculose chez la femme enceinte*, évolution enrayée pendant la gestation, rapide après l'accouchement, enrayée par l'hyperminéralisation physiologique qui cesse à la naissance de l'enfant, laissant la mère incapable de réparer ses pertes. Souvent du reste, dès la fin de la grossesse, la décalcification maternelle par le fœtus aggrave les lésions.

De plus, la tuberculose elle-même décalcifie et chez les tuberculeuses on relate fréquemment des hémorragies de la délivrance, de l'inertie utérine.

Chez les femmes tuberculeuses enceintes, le traitement calcique sera donc très utile pour parer à la double déperdition de la grossesse et de la maladie.

La *lactation* qui appauvrit encore en sels de chaux, active d'une façon constante la marche de la tuberculose et les auteurs sont d'accord pour interdire l'allaitement aux mères tuberculeuses.

On peut rapprocher de ces faits la théorie intéressante de Bell (1) qui attribue une grande importance au calcium dans la vie sexuelle de la femme. Pour lui, la menstruation dépend de l'élimination des sels de calcium. Pendant la grossesse et la lactation l'utilisation des sels de calcium

(1) Bell, Des sels de calcium dans le sang et dans les tissus de la femme. *British med. journal*, n° 24, 1906.

pour les besoins du fœtus et la sécrétion lactée amène la suppression des hémorragies menstruelles.

Sans insister sur cette théorie, remarquons qu'elle expliquerait peut-être certains troubles de lactation survenant chez la nourrice au moment de ses règles, ou à propos d'une nouvelle grossesse. C'est le plus souvent de la diarrhée que provoque chez un nourrisson le lait d'une nourrice pendant une période menstruelle ; l'appauvrissement momentané du lait en chaux expliquerait ce trouble.

D'autres accidents peuvent également compter, parmi leurs facteurs, la décalcification de la mère ; les *hémorragies du nouveau-né* pourraient en dépendre. Lequeux (1) a relevé chez les nouveau-nés, qui en sont atteints, un retard de la coagulabilité du sang, de l'hématolyse, de la leucocytose à mononucléose avec leucolyse. Cette formule qui se retrouve dans un certain nombre d'états hémorragiques, surtout dans les états d'origine hépatique ou dans les hémorragies consécutives aux injections de peptone (la leucocytose exceptée), se rencontre également dans la rétention chlorurée et dans des affections à hypocalcification.

Comme conclusion pratique de ce trop court chapitre, nous pensons que le chlorure de calcium peut rendre de nombreux services chez des femmes enceintes appauvries en calcium par un des nombreux facteurs que nous avons énumérés : régime alimentaire insuffisant ; hémorragies au cours de la grossesse ; rétention chlorurée accompagnant des troubles rénaux ; albuminurie, œdèmes, et surtout tuberculose. Le chlorure de calcium ou tout autre traitement

(1) Lequeux, Thèse de Paris, 1906.

recalcifiant peut être prolongé par périodes pendant la grossesse ; il sera surtout précieux à la fin de la grossesse, et au moment du travail, et nous avons proposé de le donner par ingestion à la dose de 0 gr. 50 toutes les heures dès le début du travail jusqu'à un maximum de 2 grammes, en adoptant par exemple la formule suivante :

Chlorure de calcium	10 gr.
Sirop de menthe.	50 »
Eau distillée.	qs pour 300 gr.

(une cuillerée à bouche correspondant à 0 gr. 50 de l'agent actif).

Il peut être également précieux dans l'éclampsie, comme dans l'épilepsie où quelques résultats favorables ont été signalés.

Dans les hémorragies de la grossesse et de l'accouchement, dans l'éclampsie, *un sérum légèrement calcique* comme celui que propose Fleig de Montpellier devra être préféré au simple sérum physiologique.

CHAPITRE XVI

LE CHLORURE DE CALCIUM DANS LE RACHITISME

Le chlorure de calcium ne donne pas *dans le rachitisme* les résultats favorables qu'on serait en droit d'en attendre et qu'ont indiqué certains thérapeutes.

Waburton Begbie l'a employé en ingestion et en bains avec succès contre cette affection.

Dujardin-Beaumetz et Rabuteau l'ont également préconisé.

Mais le rachitisme ne paraît pas dû à un manque de chaux de l'organisme, les rachitiques sont souvent des suralimentés ; ils sont nourris au lait de vache qui contient par litre 1 gr. 6 de chaux au lieu que le lait maternel n'en présente que 0, 33 (1).

Aussi Germain Sée concluait-il déjà que *ce n'est pas seulement l'absence de chaux* mais *l'absence d'absorption* par l'intestin plus ou moins malade qui constitue le rachitisme.

Parmi les causes du rachitisme il faut encore compter la non-fixation dans le tissu osseux de la chaux absorbée.

L'action des acides organiques qui mobilisent la chaux a été également incriminée et on a accusé une réaction acide du protoplasma osseux d'être cause de la non-précipitation des sels calcaires dans le tissu osseux.

(1) Bunge, *Cours de chimie et de pathologie.* Traduction Carré, 1891,

Baginski (1) a produit avec l'acide lactique chez de jeunes animaux des altérations ressemblant au rachitisme.

Heitzmann (2) a rendu des animaux ostéomalaciques en les soumettant à un régime normal additionné d'acide lactique.

Allers et Bondi (3) ont déterminé par l'acidose chez le lapin, un déplacement du calcium et une concentration double de cet élément dans le plasma sanguin, cette concentration exagérée produit des troubles nerveux autrefois attribués à l'appauvrissement du sang en substances alcalines.

Gautier a montré qu'une alimentation acide conduit les animaux à la mort, même lorsqu'on exagère la proportion des sels calcaires contenus dans leur alimentation.

L'acidité empêche donc l'assimilation et l'utilisation de la chaux.

Mais de plus le lait de femme contient en plus grande proportion *des lécithines* (1 gr. 70 à 1 gr. 83 au lieu de 0 gr. 90 à 1 gr. 13 dans le lait de vache) et surtout du nucléone (acide phosphocarnique) qui, d'après Gautier (4), est le principal agent d'assimilation du phosphore, de la chaux et du fer. Le lait de femme contient 1 gr. 24, celui de chèvre 1 gr. 10, celui de vache 0 gr. 57 de nucléine par litre.

Wright, His, Vassovitch, Silvestri, Flamini (5) et nom-

(1) Baginski, *Ueber Stoffevechsel im Kindlichen alter* (Berlin).

(2) Heitzmann, *A. K. W.*, 1879, n° 17.

(3) R. Allers et S. Bondi, Teneur du sang en calcium dans l'intoxication expérimentale par les acides. *Biochem. Zeitsch.*, 1907.

(4) Armand Gautier, *L'alimentation et les régimes.*

(5) Flamini, Azione del fosforo sul ricambio del calcio in bambini nor-

bre d'auteurs ont insisté sur le rôle favorisant du phosphore et des produits phosphorés (lécithines, nucléines) sur l'assimilation du calcium et ces notions nous expliquent le rôle favorable des traitements phosphorés dans le rachitisme et l'échec du traitement par le chlorure de calcium souvent signalé, et récemment encore par Aladar Schutz de Budapesth (1).

mali ed in bambini rachitics. *Archivio di farmacologia sperimentale et scienze affini*, 1907, p. 653-663.

(1) Aladar Schutz, in Budapesth, Ueber den Einflut des Chlor und die Kalk ausnutzung beim Saügling. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1905, p. 2096.

CHAPITRE XVII

CALCIUM ET GLANDES THYROIDE ET PARATHYROIDES

Nous avons à plusieurs reprises signalé dans les chapitres précédents les rapports qui existent entre *l'action du chlorure de calcium et les fonctions du corps thyroïde*. Ces rapports ont fait l'objet de nombreuses publications que nous ne ferons qu'indiquer.

Il est à noter que toute affection susceptible d'être améliorée par le chlorure de calcium peut être également traitée par l'opothérapie thyroïdienne.

L'extrait thyroïdien a été employé avec succès *contre les hémorragies* : E. Fuller de New-York a obtenu de bons résultats de ce traitement au cours d'hématuries chez un hémophile et chez un prostatique. Dejace (1), Combemale et Gaudier (2) l'ont également employé contre diverses hémorragies, Hertoghe contre des métrorragies, Scheffer (3) contre le purpura.

Léopold Lévi et H. de Rothschild (4) admettent que *la thyroïde favorise la coagulabilité du sang en augmentant*

(1) Dejace, Hémophilie traitée par le corps thyroïde. *Le Scalpel*, 7 novembre 1897.

(2) Combemale et Gaudier, 4e *Congrès de médecine de Montpellier*.

(3) Scheffer, Purpura avec épistaxis traité par la cure thyroïdienne. *Médecine moderne*, 1899.

(4) Léopold Lévi et H. de Rothschild, *Société de Biologie*, 27 avril 1907.

l'absorption et la rétention du calcium, et rappellent son action favorable sur les *métrorragies* fréquentes dans l'hypothyroïdie.

Taylor (1) a préconisé l'emploi de l'extrait thyroïdien dans l'*hémophilie avant les opérations*, ou à propos d'hémorragies chez des hémophiles, dans le *purpura*, dans les *hémorragies de la fièvre typhoïde*.

Il rappelle aussi que l'efficacité du chlorure de calcium augmente lorsqu'on l'associe à une substance albuminoïde telle que l'extrait aqueux de thymus, de testicule ou de membrane muqueuse.

Le traitement thyroïdien de la *constipation* a été préconisé par MM. Léopold Lévi et H. de Rothschild (2) qui ont attribué à l'hypothyroïdisme la constipation essentielle, surtout quand elle s'accompagne d'autres symptômes d'hypothyroïdie (migraines, rhumatisme chronique). Ces auteurs ont remarqué que la thyroïdine agit surtout comme régulateur, qu'elle améliore la constipation et peut également faire disparaître une diarrhée chronique. Parfois cependant elle provoque une diarrhée analogue à celle qui se trouve réalisée spontanément dans la maladie de Basedow et la diarrhée nerveuse.

Ces auteurs (3) attribuent cette fonction spéciale du corps thyroïde « à une action physico-chimique *se rapportant au métabolisme calcique* ».

(1) Taylor, *J. of Surg. Gyn. and Obstetrics*, 1906.

(2) Léopold Lévi et H. de Rothschild, *Société de Biologie*, 13 avril 1907.

(3) Léopold Lévi et H. de Rothschild, Intestin thyroïdien et ion-calcium. *Société de Biologie*, 27 avril 1907.

Rappelant les travaux de Sabattani sur l'action modératrice de l'ion-calcium, sur la dépression qui résulte de sa concentration dans le plasma, sur l'excitation qui dépend de la diminution de cette concentration, Léopold Lévi et H. de Rothschild appliquent ces données à l'intestin, comme l'avaient fait avant eux Lœb, et surtout Mac Callum dont nous avons rapporté plus haut les expériences.

Pour MM. Lévi et de Rothschild la *constipation hypothyroïdienne* liée à la dépression neuro-musculaire de l'intestin est due *à une concentration protoplasmique de l'ion-calcium, la diarrhée à une diminution de cette concentration.* La thyroïdine agirait à la manière des sels de soude en diminuant la concentration du calcium libre dans l'organisme. La constipation comme la tendance hémorragique qui fait partie du tempérament hypothyroïdien ne serait qu'une manifestation des viciations du métabolisme calcique.

La diarrhée représente un état opposé soumis au processus contraire. La thyroïde serait cependant efficace en régularisant le métabolisme. Ce fait serait à rapprocher des résultats favorables obtenus par le traitement thyroïdien au cours de diverses hyperthyroïdies et du goître exophtalmique.

La diarrhée hyperthyroïdienne est, de même, amendée par la thyroïde.

Le traitement thyroïdien a donné de bons résultats *dans l'épilepsie.*

A. Gordon (1), chez dix épileptiques présentant des phénomènes d'hypothyroïdie, vit, sous l'influence de ce traite-

(1) Alfred Gordon, L'extrait thyroïdien dans la migraine et l'épilepsie. *The Therap. Gazette*, 15 décembre 1907.

ment, les accès devenir très rares, en même temps que disparaissaient l'apathie, la lassitude, la céphalée et les troubles gastro-intestinaux.

O. T. Osborne de New-Haven a traité avec succès, par les préparations thyroïdiennes, de nombreux cas d'épilepsie survenant chez des jeunes filles à l'époque de la puberté ou chez les femmes au moment de la ménopause.

Les migraines sont améliorées par le même traitement. A.Gordon, Lévi et de Rothschild l'ont remarqué ; ils ont aussi rappelé que les femmes enceintes sont presque toujours débarrassées de leurs migraines, de leurs crises d'asthme ; or l'hyperactivité fonctionnelle du corps thyroïde qui s'observe dans la grossesse coïncide avec une exagération de la concentration et de la rétention du calcium.

L'hypothyroïdie se manifeste à chaque époque menstruelle, en même temps que l'élimination de calcium dont les règles seraient d'après Bell la cause, l'hypothyroïdie serait alors responsable de la migraine, des poussées d'urticaire, que l'on observe si souvent.

Dans l'*éclampsie* le Dr Oliphant Nicholson, d'Edimbourg, a obtenu d'excellents résultats de l'administration d'extraits thyroïdiens et l'expérimentation a permis de provoquer des accidents éclamptiformes par l'extirpation du corps thyroïde chez des chèvres fécondées (1).

La *mélancolie puerpérale* qui succède souvent à l'éclampsie, les manies, les *polynévrites* et d'autres accidents de la puerpéralité ont été rattachés au même processus et trai-

(1) Moussu, Corps thyroïde et éclampsie. *Société de Biologie*, 13 juin 1903.

tés par la médication thyroïdienne par W. E. Fothergill (1).

Mais c'est surtout de l'insuffisance parathyroïdienne que semblent dépendre l'éclampsie, la tétanie, la spasmophilie.

La thyroïdothérapie a donné des succès dans le psoriasis (Byrom-Bramwell, Gauthier), dans l'ichtyose.

Dans 3 cas d'*eczéma prurigineux* coïncidant avec des phénomènes d'insuffisance thyroïdienne, Léopold Lévi et H. de Rothschild (2) ont obtenu les mêmes avantages du traitement thyroïdien que du chlorure de calcium.

Gilbert et Herscher avaient déjà utilisé avec succès le corps thyroïde contre le *prurit des ictériques*.

L'*urticaire*, où le chlorure de calcium a donné des résultats intéressants, est également justiciable du traitement thyroïdien (Léopold Lévi et H. de Rothschild).

Certains *œdèmes transitoires* du front, des mains, sont aussi liés au mauvais fonctionnement thyroïdien et les deux traitements thyroïdien et calcifiant leur sont applicables.

La thyroïde favorise comme les sels de chaux le développement du *cal*, la *consolidation des fractures*, l'*ostéogénèse* (3).

Hertoghe (4), Marfan, Guinon ont constaté les rapports de l'insuffisance thyroïdienne avec les retards de l'ossification des cartilages épiphysaires (5).

(1) W. E. Fothergill, *Edinburgh medical Journal*, mars 1906.

(2) Léopold Lévi et H. de Rothschild, Eczéma et dermatoses prurigineuses. Chlorure de calcium et corps thyroïde. *Société de Biologie*, 1907.

(3) Gauthier de Charolles, *Les médications thyroïdiennes*, 1902.

(4) Hertoghe, *Académie royale de médecine de Belgique*, 23 mars.

(5) Moussu, Thèse de Paris, 1895. — Reynier et Paulesco, *Journal de médecine*, 1899.

L'hypothyroïdie s'accompagne souvent de *carie dentaire*, de chute des dents (1).

Schulz (2) a mis en évidence les rapports du diabète phosphatique avec les maladies de la thyroïde.

Rappelons encore que l'hypothyroïdie est incriminée comme cause de certains *accidents rhumatismaux*. Cette conception, et l'existence de phénomènes hémolytiques et de purpuras dus aux préparations salicylées, nous ont conduit à y associer du chlorure de calcium. Coze et Spillmann de Nancy l'avaient du reste utilisé contre les arthrites et le rhumatisme chronique et signalaient quelques résultats favorables.

Nous avons également employé le chlorure de calcium dans le traitement du *coryza*, qui relève déjà de la médication thyroïdienne et de la déchloruration. On pourrait de même traiter par le chlorure de calcium l'asthme des foins où la thyroïde a donné de bons résultats (3).

Léopold Lévi et H. de Rothschild attribuent aussi à la méiopragie thyroïdienne des troubles de la thermogénèse, refroidissement des extrémités, susceptibilité au froid, d'où *névralgies*, *faux rhumatismes*, *migraines*, *neurasthénie* (4); et aussi les *engelures*, affections sur lesquelles agirait le traitement par le chlorure de calcium.

(1) Parhon et Papinian, Note relative à l'assimilation et à la désassimilation du calcium. *Romania medicata*, 1904.

(2) Schulz, *Wien. med. Blatt.*, 7 juin 1900, et *Médecine moderne*, 1900, p. 395.

(3) Pottier, *Société médicale de l'Elysée*, 4 mars 1907.

(4) Claisse, Traitement thyroïdien de la neurasthénie. *Société médicale des hôpitaux*, 20 janvier 1899.

Hertoghe signale de même l'action galactagogue du suc thyroïdien.

Enfin le lymphatisme, contre lequel les anciens thérapeutes utilisaient principalement le chlorure de calcium, serait dû pour certains auteurs à une insuffisance thyroïdienne.

On voit donc que le métabolisme calcique n'est qu'un intermédiaire, qu'il dépend en partie de la fonction thyroïdienne, dont Senator et Moraczewski, Parhon et Papinian (1), Lévi et H. de Rothschild, Silvestri, ont fait ressortir l'importance dans l'assimilation de la chaux.

Silvestri et Tossati (2) ont étudié des échanges de calcium sous l'influence de la thyroïde, en tenant compte de la chaux urinaire, de la quantité de calcium ingérée et du calcium éliminé par les fèces.

Les résultats ont prouvé la fonction calcifiante du corps thyroïde, il favorise la rétention et l'assimilation de la chaux.

D'autres éléments agissent peut-être dans les préparations thyroïdiennes, elles contiennent en effet de l'iode et du phosphore ; l'iode à petite dose s'est montré parfois actif dans des hémorragies ; le phosphore, comme l'a démontré His, détermine une rétention considérable de la chaux.

Mais d'après les recherches de Kocher on doit conclure que l'iode et le phosphore sont contenus en trop petite quantité dans la thyroïdine pour produire, seuls, l'action observée.

(1) Parhon et Papinian, Nota relativei la actiunea corpului tiroïd si a ovarului in assimilarea si desassimilarea calcelui. *Romania medicata*, 15-31 mars 1904.

(2) Silvestri et Tossati, *Gazetta degli ospedali e. d. cl.*, 1907.

Pratiquement cette notion de l'action parallèle ou mieux de ces deux actions dépendant l'une de l'autre, celle du calcium et celle du corps thyroïde, *doit faire adopter* dans nombre de cas *une médication mixte qui fournira à l'organisme le calcium utile et en facilitera par la thyroïde l'absorption et l'utilisation.*

Dans l'action thyroïdienne il est difficile de reconnaître ce qui doit être attribué à la fonction propre des *parathyroïdes*. Leur rôle ne doit pas cependant être passé sous silence.

La *tétanie*, traitée avec succès par le chlorure de calcium, est d'origine parathyroïdienne d'après Marinesco (1), Mac Callum (2).

D'après Vassale et Generali les parathyroïdes sécréteraient une substance destinée à neutraliser des produits variés élaborés par la thyroïde ; ces produits toxiques non neutralisés déterminent des phénomènes nerveux, du tremblement, de la tétanie, des troubles psychiques.

Lusena a constaté que la tétanie provoquée par l'extirpation des parathyroïdes, s'atténue ou disparaît par la suppression ultérieure de la thyroïde.

Les injections d'extrait de parathyroïdes combattent la tétanie, d'après Moussu (3), Jeandelize (4), Liendborg, Mac-Callum (5).

(1) MARINESCO, Tétanie d'origine parathyroïdienne. *Semaine médicale*, 21 juin 1905.

(2) MAC CALLUM, The physiology and pathology of the parathyroïds glands. *Proceedings of the pathological Society of Philadelphie*, 1908, p. 115-127.

(3) MOUSSU, *Société de Biologie*, 13 juin 1903.

(4) JEANDELIZE, *Insuffisance thyroïdienne et parathyroïdienne*, Paris, 1903.

(5) MAC CALLUM, *Association médicale britannique*, 21-26 août 1906.

Parhon et Urechie (1) de Bucarest ont observé les résultats obtenus, par des injections de sels de sodium et de sels de calcium, sur des chiens éthyroïdisés, en laissant en même temps un nombre suffisant de témoins.

Sur 20 chiens, 5 ont été conservés comme témoins. 5 ont reçu journellement une injection de 0 gr. 50 de chlorure de calcium dissous dans 100 grammes d'eau distillée, un nombre égal a été traité par des injections quotidiennes d'iodure de sodium à 1 p. 100. Les 5 derniers animaux ont reçu des injections de ce même sel à la même dose, suivies après 4 à 5 heures d'injection de chlorure de calcium toujours à la dose de 0 gr. 50 pour 100 grammes d'eau distillée.

Les injections de chlorure de calcium produisent une sédation des accidents de tétanie expérimentale observés dans tous les cas (tremblements, polypnée, convulsions, bruits laryngés, rigidité des membres, attitude de catatonie). De plus la survie de ces animaux a été un peu augmentée.

Par contre l'iodure de sodium a semblé plusieurs fois déterminer une légère aggravation de l'état convulsif.

L'action sédative des injections de chlorure de calcium faites quelques heures après celles de sel sodique n'a pas été aussi manifeste que dans les expériences où elle a été pratiquée seule.

La survie des animaux aux injections combinées a été la plus faible.

Chez ces animaux on avait pratiqué la thyroparathyroïdectomie, il ne semble donc pas que ce soit aux poisons thyroïdiens que la tétanie puisse être attribuée dans ces expériences.

Nous avons rappelé plus haut que les mêmes expériences reproduites par Launoy n'ont donné aucun phénomène convulsif ; nous n'avons nous-même obtenu aucun accident convulsif, sauf une légère contracture persistant pendant 4 jours chez deux lapins thyropara-

(1) Parhon et Urechie, Recherches sur l'influence exercée par les sels de calcium et de sodium sur l'évolution de la tétanie expérimentale. *Rivista Stiintelor medicale*, juillet-août 1907.

thyroïdectomisés, et des injections répétées de sérum n'ont provoqué chez eux aucun trouble.

C'est également à l'insuffisance parathyroïdienne qu'il faut,d'après Vassale (1), attribuer l'*éclampsie*. Pepere, Massaglia et G. Sparapani, Zanfrognini arrivent à la même conclusion (2).

Du reste, d'autres faits prouvent également le rôle des parathyroïdes sur le métabolisme calcique : Erdheim a constaté chez des rats parathyroïdectomisés l'usure des incisives. On attribue le rachitisme à un trouble de la fonction parathyroïdienne.

La médication thyroïdienne ne peut donc rester indépendante de la médication parathyroïdienne, toutes deux facilitent l'assimilation calcaire.

(1) Vassale, *Société médico-chirurgicale de Modène* et *Presse médicale*, 29 juillet 1905.

(2) Pepere, *Troisième Congrès des pathologistes italiens à Rome*, avril 1905. — A. Massaglia et G. Sparapani, Eclampsie expérimentale spontanée des animaux. *Archives italiennes de Biologie*, 1907, p. 109-115. — Zanfrognini, *Société médico-chirurgicale de Modène*, 7 décembre 1905.

CHAPITRE XVIII

CALCIUM ET OVAIRE

L'*ovaire* possède sur l'assimilation du calcium *un rôle inverse* de celui du corps thyroïde. Ce n'est là qu'un point particulier de l'antagonisme fonctionnel de ces deux glandes, étudié particulièrement par Hertoghe, Parhon et Goldstein (1).

Le *rôle hypocalcifiant de l'ovaire* se manifeste par l'accroissement des os, parfois constaté après castration (2).

Fehling regarde l'ostéomalacie comme étant due à une altération des fonctions ovariennes et rapporte des améliorations obtenues par la castration. La castration expérimentale, du reste, produit la rétention du phosphore et Fehling admet que l'ovaire par son fonctionnement exagéré engendre la résorption des sels de chaux et l'élimination de phosphore. L'ovaire semble empêcher la fixation de l'acide phosphorique sur les sels de calcium. L'ingestion d'ovaire augmente l'élimination phosphorée urinaire (3).

(1) Parhon et Goldstein, Sur l'existence d'un antagonisme entre les fonctions de l'ovaire et celles du corps thyroïde. *Archives générales de médecine*, 17 janvier 1905, p. 143-157.

(2) Gaetan Fichera, *Policlinico*, an. XXII. — Richou et Jeandelize, Effets de castration et thyroïdectomie chez les jeunes lapins. *Société de Biologie*, 14 novembre 1903 et 29 avril 1907.

(3) Curatello Torelli in Gomès, *Opothérapie ovarienne*. Thèse de Paris, 1898.

La sécrétion ovarienne est encore antagoniste de la sécrétion thyroïdienne par son action sur la plasticité du sang. Elle diminue la coagulation, d'où l'apparition de la menstruation.

La castration augmente la quantité de lait chez la vache ; l'apparition de la menstruation diminue la sécrétion lactée. Au contraire le suc thyroïdien augmente cette sécrétion comme l'ont établi Hertoghe (1) et Byrom-Bramwell.

On voit donc que la *fonction ovarienne au point de vue de l'utilisation calcique s'oppose à la fonction thyroïdienne.* Le testicule semble avoir une action analogue.

Le chlorure de calcium est donc indiqué au moment de l'exagération des fonctions ovariennes et de l'élimination calcaire exagérée qui en résulte, en particulier au moment de la puberté et de la ménopause.

(1) Hertoghe, Spiegelberg. *Die Rolle der Schildruse bei Stellstand und Hemmung des Wachsthums und der Entwickelung und der chronische hypothyroidismus*, München, 1900. Voir *Bulletin médical*, 1902, p. 343.

CHAPITRE XIX

CALCIUM ET FOIE

Silvestri (1), dont nous avons signalé les importantes études sur le processus calcique et les phénomènes qui en dépendent, admet que la thyroïde ne règle pas seule les échanges calciques, mais que le *foie* y prend une part importante.

L. Lévi et H. de Rothschild admettent aussi l'association thyro-hépatique dans certains syndromes d'hypo ou d'hypercalcification.

Les observations de Lindelmann, qui ont mis en évidence les rapports réciproques de la thyroïde et du foie, ont trouvé leur confirmation dans de nombreux faits cliniques.

Le foie joue un rôle important *dans les hémorragies*. Ce rôle était déjà connu d'Hippocrate et de Galien ; les hémorragies d'origine hépatique sont de toutes natures, elles frappent tous les organes, et on a pu les reproduire expérimentalement. Elles accompagnent des affections hépatiques proprement dites, ou des maladies générales, infections ou intoxications, où le foie est touché et il semble que son atteinte soit l'intermédiaire obligé entre la maladie causale et le processus hémorragipare.

(1) Silvestri et Tosatti, *Gaz. d. osp. e. d. cl.*, 1907.

Les résultats de l'*opothérapie hépatique* dans *les hémorragies* confirment cette action spéciale du foie. Gilbert et Carnot (1) ont traité par l'ingestion de foie les hémorragies les plus diverses : épistaxis, métrorragies, hémoptysies des tuberculeux, ils ont obtenu dans tous les cas des résultats favorables.

De même, l'*expérimentation* a permis de constater que *l'addition d'extrait hépatique* à du sang normal *in vitro* accélère la coagulation (Gilbert et Carnot, Foa et Pellacand, Heidenhain). Gilbert et Weil ont montré que l'extrait de foie provoque, comme le chlorure de calcium, la *rétractilité d'un caillot* non spontanément rétractile.

Gilbert et Carnot, Mairet et Vires (2) ont provoqué, par l'injection intra-veineuse d'extrait hépatique à dose suffisante, des thromboses mortelles.

Silvestri rappelle que le foie, surtout le foie d'animaux jeunes, contient de la chaux en abondance et propose d'employer l'opothérapie hépatique dans tous les cas d'insuffisance calcique, ce procédé fournissant la chaux sous la forme la plus facilement assimilable (3).

L'action du calcium dans les hémorragies est liée à

(1) Gilbert et Carnot, De l'opothérapie hépatique dans les hémorragies. *Société de Biologie*, 8 mai 1897.

(2) Mairet et Vires, Toxicité du foie. *Archives de physiologie*, 1897, p. 253.

(3) Les analyses d'Oidmann indiquent au contraire comme teneur en chaux du foie de l'homme, 0 gr. 20 chez l'adulte contre 0 gr. 07 chez l'enfant pour 100 parties de cendre et d'après Lœper et Boveri, le foie est assez pauvre en chaux. D'après Aloy, *Le calcium et le magnésium chez les êtres vivants* (Toulouse) et *Société de Biologie*, 31 mars 1902, le foie du chien contient moins de chaux que la rate, le cœur, le rein.

l'étude encore incomplète de l'action du foie sur le processus de coagulation.

C'est par l'intermédiaire du foie que le chlorure de calcium peut agir.

En effet, l'ablation du foie produit l'incoagulabilité et la disparition du fibrinogène du plasma sanguin. Les lésions graves du foie, spontanées ou provoquées expérimentalement, l'anémie artérielle du foie expérimentale produisent l'incoagulabilité (1).

Doyon attribue les hémorragies des hépatites à la diminution du fibrinogène du plasma et conteste l'opinion classique (2) que le sang des veines sus-hépatiques ne contient pas de fibrine et n'est pas spontanément coagulable. Pour lui comme pour Béclard, David, Gilbert et Carnot, le sang des veines sus-hépatiques est coagulable et contient de la fibrine.

C'est donc le foie qui est l'agent actif du processus de coagulation, c'est par l'intermédiaire du foie que se produit l'action anticoagulante de la peptone.

La *peptone agit* d'après Pekelharing *par son affinité pour les sels de calcium* qu'elle absorbe, d'où une diminution de la coagulation du sang, une chute de la pression artérielle, l'arrêt des sécrétions et la mort si la dose est suffisante.

(1) Voir Doyon, Pathogénie des hémorragies symptomatiques des affections du foie. *Journal de Physiologie et Pathologie générales*, 1905. — Wolf, Des modifications de la coagulation du sang chez le chien après extirpation du foie. *Archives internationales de physiologie*, 1905, p. 1-43. — Doyon et Claude Gautier, Influence de l'anémie artérielle du foie sur la teneur du sang en fibrine. *Société de Biologie*, 18 janvier 1908. — Doyon, Cl. Gautier et N. Kareff, *Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, novembre 1906 et *Société de Biologie*, 27 octobre 1906.

(2) Cette opinion a été soutenue par Lehmann, Brown-Sequard, Mac Donnel, Claude Bernard,

D'après Lowit et Wright, J. Athanasiu et J. Carvallo (1), la peptone agit en provoquant de l'*hypoleucocytose* par destruction des globules blancs ; Delezenne (2) a également prouvé que l'activité des anticoagulants était subordonnée à leur action leucolytique.

Les substances anticoagulantes par leucolyse n'agissent d'après Delezenne que si elles localisent leur action hémolysante sur le leucocyte, sans altérer les globules rouges. Delezenne a produit un sérum antileucocytaire qui entrave *in vivo* la coagulation et produit de l'hypoleucocytose, avec excitation vive suivie de narcose, chute de la pression sanguine.

L'extirpation du foie supprime les effets anticoagulants des injections de ce sérum actif.

De ces expériences on pourrait conclure que l'action anti-hémolysante du chlorure de calcium, action qui porte à la fois sur les globules rouges et les globules blancs, n'est pas étrangère à son rôle d'activant de la coagulation.

Il agit, en effet, dans beaucoup d'affections où la formule sanguine présente à côté de la diminution de coagulabilité, de la leucopénie avec mononucléose relative, formule analogue à celle du sang, rendu incoagulable par les injections de peptone. Cette formule se retrouve dans l'hémophilie ; on la rencontre dans la fièvre typhoïde, elle existe dans le paludisme.

Dans l'hémophilie, Wright considère comme fréquents les chiffres de 4.000 à 5.000 globules blancs, dont seule-

(1) J. Athanasiu et J. Carvallo, Action anticoagulante de la peptone. *Archives de physiologie*, 1896.

(2) Delezenne, *Société de Biologie*, 26 mars 1895 ; — Erythrolyse et action anticoagulante. *Société de Biologie*, 28 octobre 1899 ; — Sérum antileucocytaire et coagulation du sang. *Société de Biologie*, 2 avril 1900.

ment 35 pour 100 polynucléaires ; dans un cas de cachexie palustre, il n'a trouvé que 400 globules blancs par millimètre cube (1).

Mais l'hypoleucocytose n'est pas nécessairement due à la leucolyse et le rôle du foie se comprend mieux, si l'on admet que cette leucopénie apparente, due à l'emploi des anticoagulants, est provoquée par l'accumulation des globules blancs dans les capillaires hépatiques. Achard et Aynaud (2) ont noté cette accumulation, ainsi que la disparition des globulins, dont la présence dans le foie peut être mise en évidence chez l'animal par des lavages du foie à l'aide d'un sérum salin et citraté.

Ces données expérimentales se superposent aux constatations anatomo-cliniques qui montrent, à l'origine des processus hémorragiques, des hépatites avec accumulation de leucocytes dans le foie.

Cette accumulation donne peut être l'explication des thromboses qui se produisent, quand on injecte à un chien l'extrait du foie d'un autre chien qui a reçu de la peptone (3).

L'action du chlorure de calcium n'est donc pas seulement un processus antihémolytique, ce sel agit sur le foie et par l'intermédiaire du foie ; son action se manifeste surtout dans les hémorragies des états hépatiques, et la diminution de la concentration calcique de l'organisme donne lieu à des symptômes souvent signalés dans les dyshépaties.

(1) Une étude de l'influence de diverses solutions salines sur la formule sanguine pourrait fournir à la clinique et à la thérapeutique des renseignements utiles. Nous comptons en faire l'objet de recherches ultérieures.

(2) Achard et Aynaud, *Société de Biologie*, 23 mai 1908.

(3) J. Athanasiu et J. Carvallo, *Archives de physiologie*, 1896.

En effet, en dehors des hémorragies de cause hépatique, c'est encore à des troubles fonctionnels du foie que l'on a attribué l'*urticaire* (1). Le *prurit* est un symptôme fréquent dans les dyshépaties, qu'il accompagne ou non l'ictère,et l'opothérapie hépatique a été employée avec succès contre quelques cas de prurit.

L'*eczéma* est souvent secondaire à des lésions et à des troubles fonctionnels du foie, et Gilbert et Carnot (2) ont guéri par l'opothérapie hépatique un eczéma arthritique traité jusque là sans résultat, un vitiligo chez un tuberculeux à gros foie.

D'après Silvestri (3) l'opothérapie hépatique constitue le traitement presque spécifique de l'*épilepsie*. Elle fournit au sang du fibrin-ferment qui cède aux cellules nerveuses le calcium qui leur est nécessaire.

La *migraine*, les *psychoses*, les *états mélancoliques* sont aussi rencontrés dans les dyshépaties.

Il en est de même de certaines *diarrhées* et de l'*entérocolite*.

C'est aux lésions du foie, constamment rencontrées aux autopsies, qu'un grand nombre d'auteurs ont attribué les phénomènes *éclamptiques* de la grossesse et l'ensemble des symptômes qui l'accompagnent.

(1) Gilbert et Lereboullet, Urticaire et prurigo d'origine biliaire. *Société de Biologie*, 27 juillet 1902. — Cassaet, Action du suc hépatique contre le prurit et l'urticaire plus particulièrement post-sérothérapique. *Société de Biologie*, décembre 1902. — Audrain, *Société française de dermatologie et de syphiligraphie*, 9 janvier 1908, rapporte un cas de prurigo de Hébra, guéri par le bouillon de foie de porc frais.

(2) Gilbert et Carnot, *L'opothérapie*. Monographie clinique, 1898.

(3) Silvestri, *Gazetta degli ospedali*, 6 janvier 1907.

Dans la *tuberculose* l'opothérapie hépatique a été souvent préconisée (1), et la recalcification obtenue par ce procédé peut être une des causes du résultat obtenu.

Il existe des *œdèmes* hépatiques comme il existe des œdèmes rénaux, et le rôle du foie dans la genèse de *l'albuminurie physiologique* est partiellement établi.

Du reste l'hépatisme est en rapport manifeste avec une série d'affections, autrefois dites arthritiques et dans lesquelles rentrent un grand nombre de troubles susceptibles d'être améliorés par la médication recalcifiante.

L'arthritisme peut être considéré comme essentiellement constitué par un trouble du métabolisme calcique.

Dans l'arthritisme, le calcium dévié et immobilisé par divers processus calcifiants, ne persiste plus en concentration suffisante dans le plasma, d'où une décalcification relative. Mais le traitement recalcifiant, qui supprime le symptôme ne supprime pas la cause et peut même aggraver ou faire naître les phénomènes de lithiase. Rosof (2) l'accuse de la production de lithiase rénale.

Dans cette catégorie de faits comme dans tous ceux que nous avons signalés, *les modifications de la concentration calcique de l'organisme* qui tiennent sous leur dépendance les symptômes que nous avons étudiés, *ne sont pas provoquées seulement par les variations de l'absorption alimentaire mais sont surtout soumises à l'influence de l'activité des glandes qui régularisent l'assimilation et l'utilisation de la chaux absorbée.*

(1) Triboulet, *Société de thérapeutique*, 1908.
(2) Rosof, *Terapya*, St-Pétersbourg, 1906, p. 183-193.

CHAPITRE XX

ACTION DU PHOSPHORE SUR L'ASSIMILATION DU CALCIUM

L'action favorable du *phosphore* sur le rachitisme est depuis longtemps connue. Wassovitch le considère comme doué de propriétés curatives presque spécifiques ; d'après Desgrez et Aly Jaky, Kochmann, il donne lieu à une augmentation des substances minérales dans le système osseux et nerveux et les expériences de His ont prouvé que *l'emploi du phosphore entraîne des rétentions considérables de calcium.* Flamini (1) a obtenu les mêmes résultats par l'administration d'huile de foie de morue phosphorée à des enfants normaux et rachitiques.

Kochmann (2) admet qu'il existe un balancement entre le calcium,le potassium et le sodium,ces derniers augmentant quand le premier diminue. La teneur en phosphore des tissus varie dans le même sens que la teneur en calcium et dans la grossesse le phosphore subit les mêmes phases de rétention et d'élimination que le calcium.

On a obtenu avec des produits phosphorés tels que la lécithine, les nucléines, les mêmes résultats qu'avec le phos-

(1) Flamini, L'azione del fosforo sul ricambio del calcio in bambini normali ed in bambini rachitics. *Archivio di farmacologia experimentale et scienze affini*, 1907, p. 657-663.

(2) Kochmann, Ueber die quantitative Anderung im der Zuzammensetzung der anorganischen Gewebestanlerte bei phosphorvergifteten Tieren. *Archiv für die gesammte Physiologie*, 1907, p. 417-442.

phore et Wright a employé localement la nucléo-albumine dans les hémorragies des hémophiles.

Ces diverses notions ont amené Silvestri (1) à cette conclusion que le *phosphore* et la *lécithine* stimulent le développement osseux et les fonctions nerveuses en tant qu'ils *favorisent l'assimilation du calcium.*

(1) Silvestri, *Gazetta degli ospedali*, 12 avril 1906. — Voir Labbé, *La Médication phosphorée* (Actualités médicales).

CHAPITRE XXI

MODES D'EMPLOI DU CHLORURE DE CALCIUM ET POSOLOGIE

Le chlorure de calcium a été administré par *voie gastrique*, en *injections sous-cutanées*, en *lavements*.

Par ingestion, le chlorure de calcium a été employé en solutions étendues ou en solutions concentrées.

Les solutions concentrées sont indiquées par Lauder Brunton (1) qui donne la formule suivante :

Solution de chlorure de calcium à 1 p. 5. . 15 à 50 gouttes par jour

Mais les solutions étendues sont de beaucoup préférables, ce sont elles que nous rencontrerons dans la plupart des formules employées.

Le chlorure de calcium, à cause de sa déliquescence, ne peut se conserver en cachets, on ne le prescrit donc pas sous cette forme, à moins que les cachets ne puissent être préparés au moment de les absorber.

Les injections sous-cutanées ont été préconisées par Coleman (2). D'après cet auteur l'injection sous-cutanée donne à dose égale une augmentation plus marquée de la coagulabilité du sang. Il a recherché également si comme

(1) Lauder Brunton, *Traité de pharmacologie, de thérapeutique et de matière médicale*, Traduction française, 1889.

(2) Coleman, The coagulation of blood and the effect of certain drugs and toxins uponit. *Biochemical Journal*, vol. II, n° 4, p. 184-205.

l'avaient indiqué Wright et Paramore l'ingestion, ou l'injection de lait diminuaient la durée de la coagulation, mais ses expériences n'ont pas confirmé les résultats de ces auteurs.

Torindo Silvestri est également partisan des injections sous-cutanées, mais leur préfère la voie intra-veineuse.

Peaudeleu et Barraya (1) emploient les injections sous-cutanées d'une émulsion qui ne leur a jamais donné d'accidents (abcès ni eschares).

Mais les injections sous-cutanées, signalées par M. Carnot comme douloureuses et sans grand avantage, doivent être rejetées, d'après Spillmann, Wright, à cause des eschares fréquentes qu'elles provoquent malgré une asepsie absolue.

Ces eschares surviennent chez l'animal dans 10 pour 100 des cas et Wright (2) en a également vu apparaître chez des hémophiles.

(1) Paudeleu et Barraya, *Marseille médical*, 1903, formulent ainsi leur émulsion :

Chlorure de calcium cristallisé	}	ââ 5 gr.
Gomme arabique pulvérisée	}	
Huile d'amandes stérilisées.	}	
Eau distillée bouillie.		15 gr.

On triture dans un mortier la gomme et le chlorure de calcium afin d'obtenir une poudre fine que l'on mêle à 5 centimètres cubes d'eau distillée. On incorpore goutte à goutte dans le mucilage obtenu la quantité d'huile prescrite, on agite ; on obtient une émulsion homogène prête à être injectée dans laquelle 1 centimètre cube renferme environ 25 centigrammes de chlorure de calcium.

(2) Wright, *The Lancet*, janvier 1896, p. 159. Personnellement, sur 10 animaux, 5 lapins et 5 cobayes auxquels nous avons injecté pendant 8 jours consécutifs 4 centimètres cubes d'une solution de chlorure de calcium à 5 pour 100, nous avons observé deux fois de larges eschares de la paroi abdominale, malgré une rigoureuse asepsie. Néanmoins

Les injections intra-veineuses, d'après Silvestri (1), sont moins douloureuses et plus efficaces que les injections sous-cutanées. Silvestri emploie la solution à 1 pour 100 et injecte 100 à 150 centimètres cubes et en considère l'injection comme absolument inoffensive.

Mais Carnot (2) déclare que la voie intra-veineuse doit être radicalement rejetée même en solution isotonique, à cause de la possibilité de coagulations intra-vasculaires.

Dastre et W. Floresco (3) ont obtenu des thromboses chez le chien en injectant dans les veines une solution à 10 pour 100 dans du sérum physiologique à raison de 2 décigrammes par kilogramme d'animal.

Les lavements de chlorure de calcium employés par Mathieu dans les hémorragies des typhiques, sont facilement tolérés et absorbés.

Pratiquement c'est à l'ingestion que l'on a le plus souvent recours, elle permet une assimilation suffisante du chlorure de calcium et nous avons signalé les résultats obtenus par Germain Sée qui, sous l'influence d'une ingestion quotidienne de 4 grammes de chlorure de calcium, a vu le taux de l'élimination urinaire passer de 0 gr. 35 par 24 heures à 1 gramme et plus au bout de six jours.

On le donne en général en solution étendue et à doses fractionnées.

ces injections sont encore pratiquées et on prépare des ampoules injectables de 0 gr. 20 de chlorure de calcium par centimètre cube.

(1) Silvestri, Dell azione hemostatica delle iniezone endovenose di chloruro di calcio. *Gazetta degli ospedali*, 13 avril 1902, p. 381-382.

(2) Carnot, *La médication hémostatique.*

(3) Dastre et W. Floresco, Thrombose généralisée à la suite d'injections de chlorure de calcium. *Société de Biologie*, 30 mai 1896.

La plupart des thérapeutes insistent sur la nécessité de *ne pas prolonger le traitement au delà de plusieurs jours* et d'agir par cures discontinues ; Carnot attribue l'insuccès des traitements prolongés à une accoutumance rapide, mais nous avons vu que si le taux du calcium de l'organisme dépasse un certain degré de concentration, l'effet obtenu peut être l'inverse de celui qui est produit par des doses faibles.

Aussi Netter recommande d'interrompre la médication un jour sur quatre et de la suspendre tous les huit à dix jours (1).

Après qu'il eut été presque de notion courante que le chlorure de calcium ne pouvait être prescrit dans du lait à cause de la coagulation de la caséine qu'il provoque, c'est dans du lait que nombre de thérapeutes le font absorber. On le fait prendre aussi avec de la bière qui en masque le goût.

Les *formules employées* sont nombreuses, nous ne signalerons que les principales ; dans toutes il s'agit du chlorure de calcium cristallisé, le chlorure de calcium anhydre est caustique et peu employé.

La formule la plus simple est une des plus usitées. On prescrit :

Chlorure de calcium.	5 ou 10 gr.
Eau distillée	300 grammes

et on fait prendre 2 cuillerées à bouche qui contiendront

(1) Carles, Le chlorure de calcium en thérapeutique. *Journal de médecine de Bordeaux*, 28 juillet 1907.

soit 0 gr. 50 soit 1 gramme de chlorure de calcium suivant le résultat cherché (1).

On peut aussi prescrire comme Rabuteau :

Chlorure de calcium	5 ou 10 gr.
Sirop de menthe	60 grammes
Eau distillée.	300 —

Ou associer dans le traitement des hémorragies des préparations opiacées :

Chlorure de calcium	5 grammes
Sirop d'opium	20 —
Eau de menthe	50 —
Sirop simple, qs. pour	150 —

cinq cuillerées à bouche par jour (Tripier).

Ou bien :

Chlorure de calcium.	4 grammes
Sirop de codéine	30 —
Infusion de feuilles de ronces	120 —

une cuillerée à soupe toutes les heures jusqu'à cessation de l'hémoptysie (Robin) (2).

Ou encore :

Chlorure de calcium	10 grammes
Eau chloroformée . . . . } Teinture d'écorces d'oranges . . . . }	ãã 30 cc.
Eau distillée	90 cc.

(1) Righini donnait la potion « antiscrofuleuse » suivante :

Chlorure de calcium.	4 grammes
Sirop de mousse de Corse	50 —
Eau distillée	350 —

A prendre en trois fois en deux jours.

(2) Chassevant, *Pharmocologie*, 1907.

On a aussi prescrit :

Chlorure de calcium pur	10 grammes
Sirop d'écorces d'oranges amères . . } Sirop de punch . . . . }	ãã 30 cc.
Kirsch.	40 cc.
Eau distillée	50 cc.

M. Peaudeleu de Nice dans la variole hémorragique donne du chlorure de calcium à la dose de 6 grammes en 24 heures.

Chlorure de calcium.	6 à 8	gr.
Eau distillée	10	grammes
Mucilage simple de gomme arabique à 3 0/0	40	—
Teinture de cannelle	10	—
Lait ou émulsion huileuse, qs. pour.	150	—

Ainsi préparé, déclare Peaudeleu, le médicament n'a aucun mauvais goût, et il est facilement toléré.

M. Roger (1) formule ainsi :

Chlorure de calcium cristallisé . . .	4 à 6	grammes
Sirop d'écorces d'oranges amères . .	40	—
Eau-de-vie vieille ou rhum.	30	—
Teinture de cannelle	4	—
Eau distillée.	50	—

Cette potion ne doit pas être alcoolisée si on redoute une lésion rénale.

Pour l'usage externe on emploie une solution à 5 pour 100.

On a aussi associé le chlorure de calcium à la gélatine.

Chlorure de calcium	5	grammes
Gélatine	6	—
Eau distillée	100	—

(1) ROGER, Le chlorure de calcium dans les hémorragies des maladies infectieuses. *Revue générale de clinique et de thérapeutique*, 1903.

Le chlorure de calcium présente de l'incompatibilité avec le sulfate, le tannin, l'acide borique, l'acide oxalique, l'acide sulfurique, les alcalis et carbonates alcalins (Chassevant) (1).

(1) Chassevant, *Pharmacologie*, 1907.

CHAPITRE XXII

SÉRUMS A MINÉRALISATION COMPLEXE CONTENANT DU CHLORURE DE CALCIUM. — EAU DE MER.

Les travaux de Ringer, de Locke, de Lœb, de Howel ont prouvé l'utilité d'une certaine concentration du calcium pour le bon fonctionnement du cœur, des muscles, et même du système nerveux.

Ces recherches ont démontré qu'il est possible de créer un milieu qui se rapproche de la formule saline du sérum sanguin et qui est favorable à l'entretien et à la conservation des contractions ventriculaires.

Les formules du liquide de Howel, du liquide de Locke ont été établies suivant ces principes, ainsi que celles des sérums de Ringer, de Cushing.

Ces sérums ont été appliqués à la thérapeutique au lieu du sérum dit physiologique sur lequel ils présentent de nombreux avantages.

En effet : *Les sérums à minéralisation complexe* favorisent l'hémostase plus que l'eau salée, ils agissent à la fois sur la coagulabilité du sang et sur le système vasomoteur (1). Les globules rouges sont moins altérés par leur contact, ils se

(1) Fleig, Action comparée de l'eau salée et des sérums à minéralisation complexe sur le sang et la circulation. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 25 mars 1908.

reformen plus rapidement *in vivo*, et chez les animaux hémorragiés le sérum à minéralisation complexe a une action hypertensive plus marquée et l'activité cardiaque est plus fortement accrue que par l'emploi de l'eau salée.

De plus, le calcium qu'ils contiennent exerce, comme l'a montré Lœb, une action antitoxique sur le sodium, d'où des avantages particuliers dans tous les cas où l'introduction de chlorure de sodium dans l'organisme peut être nocive.

Marguerita Traube Mengarini et Alberto Scala (1) prouvent également que la solution de chlorure de sodium à 7 pour 1000 altère les globules rouges de la grenouille. Des solutions de sel dans une eau très minéralisée n'ont plus cette influence. Des traces de carbonate de chaux ajoutées à l'eau distillée annulent aussi l'action du chlorure de sodium.

La clinique a depuis longtemps confirmé ces avantages et M. Netter (2), après avoir employé pendant deux ans systématiquement le sérum de Howel, à la place du sérum artificiel, en affirme la supériorité.

Capitan (3) a employé en injections intramusculaires le sérum de Ringer et celui de Locke. Les injections sont à peine douloureuses et l'auteur indique comme dose efficace 5 à 10 centimètres cubes tous les jours ou tous les deux jours. Chez des sujets déprimés, anémiés et à circulation ralentie, il a constaté dès la première injection une action tonique générale, nerveuse et circulatoire des plus nettes.

(1) Marguerita Traube Mengarini et Alberto Scala, Azione del chloruro di sodio sulle opaline. *Archivio di fisiologia*, 1907, p. 605-618.

(2) Netter, *Société de Pédiatrie de Paris*, 17 octobre 1905.

(3) L. Capitan, De l'emploi thérapeutique des liquides de Ringer et de Locke. *Société de Biologie*, 3 février 1906.

Peu après l'injection, le pouls se relève, la pression augmente et le malade éprouve une sensation de bien-être manifeste qui dure plusieurs heures et persiste, quoique atténuée, longtemps encore après.

Pratiquement ces sérums se sont montrés supérieurs à l'eau de mer.

Cette opinion est soutenue par Netter, par Capitan.

Hedon et Fleig (1) ont recherché comparativement l'action de l'eau de mer rendue isotonique par l'addition d'eau distillée et du liquide dont ils ont donné la formule, sur des segments d'intestin grêle de lapin. L'eau de mer conserve moins longtemps les mouvements péristaltiques de l'intestin grêle.

Sur le cœur de lapin isolé, l'eau de mer ne conserve pas les battements, et sur un cœur mis en marche par le liquide de Locke la substitution d'eau de mer à ce liquide supprime les battements. L'eau de mer paraît exercer une action inhibitrice sur le cœur, action qui tient à la proportion insuffisante de certains éléments excitateurs de la systole, comme les sels de calcium. Elle est inférieure au liquide nutritif artificiel de composition bien plus simple.

Ces expériences ne paraissent pas favorables à la théorie de M. Quinton, d'après laquelle le plasma sanguin serait, au point de vue minéral, de l'eau de mer.

D'après Hamburger d'Utrecht (2), les injections d'eau de

(1) Hedon et Fleig, L'eau de mer constitue-t-elle un soutien nutritif capable d'entretenir le fonctionnement des organes séparés du corps. *Société de Biologie*, 18 février 1905.

(2) Hamburger, *Osmotischer Druck und Ionenlehre*. Wiesbaden, 1904.

mer doivent leur efficacité à la présence des ions nécessaires à la vitalité des éléments anatomiques.

Or dans le liquide de Howel par exemple, le rapport entre les chlorures de sodium, de calcium et de potassium, et le rapport des quantités de calcium et de potassium à la quantité de sodium sont sensiblement plus analogues à ceux que l'on rencontre dans le sérum sanguin (Netter).

Néanmoins, les éléments contenus dans le sérum marin expliquent son action dans un certain nombre d'affections et l'on peut remarquer que ce sont précisément les affections où se révèle l'action thérapeutique du chlorure du calcium : *gastro-entérites, tuberculose pulmonaire et scrofule, troubles menstruels, intestinaux et nerveux associés ; dysménorrhées, ménorrhagies, migraines menstruelles ; migraines, neurasthénie, épilepsie, maladies nerveuses et mentales, eczéma* (1).

Cette similitude d'action du plasma Quinton et du chlorure de calcium est logique. Depuis longtemps Rabuteau (2) rappelant que Laennec avait recommandé l'eau de mer dans la phtisie et faisait mettre des algues dans les salles des hôpitaux, avait attribué aux sels de chaux qu'elle contient l'action de l'eau de mer. Il rappelle, en outre, que d'après Mérat les huîtres recommandées aux phtisiques agissent par l'eau de mer contenue entre les valves (eau minérale animale d'après la dénomination alors employée).

Ces faits nous expliquent également *l'infériorité de l'eau de mer sur les sérums à minéralisation complexe*, et Ro-

(1) Nous empruntons ces différents titres à l'une des nombreuses publications sur le mode d'action du plasma Quinton.

(2) Rabuteau, *Thérapeutique et Pharmacologie*, 1872.

gers (1) montre que l'eau de mer renferme une proportion de calcium trois fois trop faible et entretient moins bien les mouvements du cœur du crabe (50 minutes au lieu de 30 heures).

L'eau de mer ramenée à l'isotonie ne vaut donc pas les solutions artificielles (Netter).

(1) Rogers, The effect of various salts upon the survival of the invertebrale heart. *Journal of experimental zoology*, 1905.

CHAPITRE XXIII

EAUX MINÉRALES CONTENANT DU CHLORURE DE CALCIUM

Le *chlorure de calcium* entre comme élément actif dans la composition d'un certain nombre d'eaux minérales dont l'action est analogue à celle de ses solutions.

En 1877 Coghill (1) déclarait même que ce sel lui paraissait le seul produit véritablement utile dans *les eaux minérales anglaises* de Bridge, Aldan, et dans celles de Aisthue, Pitcaithly, Dunblan dans le comté de Perth, déjà signalées par Waburton Begbie comme efficaces dans le traitement de la scrofule.

Deneffe de Bruxelles a également insisté sur l'action antiscrofuleuse des eaux contenant du chlorure de calcium.

Vimmer (2) de Berlin a fait connaître spécialement la valeur des eaux de Creuznach et surtout des eaux mères de Creuznach privées d'une grande partie de leur chlorure de sodium et contenant une proportion considérable de chlorure de calcium (319 grammes par litre) (3).

(1) Coghill, *The Practitioner*, octobre 1877.

(2) Vimmer, *Berl. klin. Voch.*, 1878.

(3) Voici la formule des eaux mères de Creuznach :

Chlorure de calcium	319 gr. 094
Chlorure de sodium	3 gr. 302
Chlorure de magnésium	31 gr. 152
Chlorure de potassium	0 gr. 077
Bromure de potassium	6 gr. 614
pour un litre.	
Minéralisation totale	360 gr. 239

Ces eaux mères, plus ou moins étendues d'eau ordinaire, ont été utilisées par les médecins de Creuznach dans la scrofule, le rachitisme et certaines inflammations utéro-annexielles, contre des affections cutanées, contre les conjonctivites et kératites scrofuleuses.

Ces eaux mères étaient prises en boisson et en bains, à des dilutions plus ou moins élevées suivant les indications.

On a également utilisé les eaux mères des salines (1) après extraction du chlorure de sodium, et Spillmann rappelle dans sa thèse que c'est peut-être à leur teneur élevée en chlorure de calcium que les eaux de la mer Morte devaient les propriétés médicinales que lui attribuaient les Romains au dire de Pline.

« Presque toutes les eaux minérales, contenant du chlorure de calcium, écrit Spillmann, sont employées dans le traitement de la scrofule, de la goutte, du rhumatisme chronique et de certaines dermatoses » (2).

Le même auteur ajoute : « Les actions résolutives que l'on obtient à Vichy pourraient être dues en partie au chlorure de calcium qui prédomine après le bicarbonate de soude. Il en est de même de Lamalou où ce sel dépasse de beaucoup en quantité les autres principes de cette source. »

Nous n'avons retrouvé dans aucune analyse la présence du chlorure de calcium dans ces deux sources ; les eaux

(1) Ces eaux mères des salines contiennent :

Chlorure de calcium.	315 gr. 071
Chlorure de sodium	14 gr. 085
Chlorure de magnésie.	31 gr. 880

pour un litre.

(2) Bien qu'ils contiennent des erreurs, nous reproduisons ici les

minérales françaises en sont du reste très dépourvues, et il n'y a guère que Salies de Béarn qui, pour une minéralisation élevée (255 gr. par litre), contient 6 gr. 50 par litre de chlorure de calcium.

A côté des eaux chlorurées calciques il faut cependant tenir compte de la teneur de certaines eaux en sels de chaux, et non pas seulement de leur teneur absolue, mais

tableaux de la teneur en chlorure de calcium de différentes eaux minérales, établis par Spillmann dans sa thèse.

Eaux minérales allemandes ($CaCl^2$ par litre).

Neundorf (Hanovre)	96	Creuznach (Source Elisabeth)	1,717
Salzhemmendorf (Hanovre)	26,184	» (Source d'Orange)	2,960
Hubertusbad (Saxe)	10,178	» (Prince Fontaine)	1,468
Kœnigsdorf-Jastrzem (Silésie)	10,005	» (Source de Munster)	1,216
Beringer-Brunnen (Saxe)	9,752	» (Theodershall)	1,530
Arnstad (Saxe)	6,450	Durkheim (Palatinat)	2,905
Goczal Kowitz (Silésie)	5,423	Kœnigsborn (Westphalie)	2,100
Sodenthal (Bavière)	4,934	Stotternheim	1,572
Colbert (Poméranie)	4,379	Munster (Prusse)	1,365
Bassen (Sieberburgen)	3,917	Also-Sebes	1,059
Sierck (Alsace)	3,660	Niederbronn (Alsace)	0.794
Werne (Westphalie)	3,472	Salzungen	0,728
Naunheim (Hesse)	3,325	Homburg (Hesse-Nassau)	0,687
Neundorf	3,170	Wiesbaden (Nassau)	0,471
Mondorf (Luxembourg)	3,167	Hall (Tyrol)	0,400

Eaux minérales françaises.

Salies de Béarn	6,495	Cauvalat-les-le-Vigan (Gard)	0,06
Lamalou (Hérault)	0,495	Luxeuil	0,024
Vichy (Allier)	0,534	Casteljaloux (Lot-et-Garonne)	0,025
Montmirail (Vaucluse)	0,180	Teras (Landes)	0,017
Condillac (Drôme)	0,150	Martigné-Briant (M.-et-L.)	0,014
St-Christau (Basses-Pyrénées)	0.023	Andabre (Aveyron)	0,150
Bourbon-l'Archambault (Allier)	0,070	La Caille (Savoie)	0,005

Citons également Ischl en Autriche qui contient 0 gr. 44 de chlorure de calcium pour 244 gr. 77 de minéralisation totale et Bex en Suisse dont les eaux mères contiennent par litre 40 gr. 39 de $CaCl^2$.

surtout de leur teneur relative, dont les données actuelles sur l'équilibre salin, la radio-activité et l'antagonisme des ions ont fait connaître l'importance.

Les eaux françaises sulfatées calciques ont des indications analogues à celles des eaux chlorurées calciques.

Nous avons déjà rappelé l'action des eaux de Bagnères-de-Bigorre qui contient 1 gr. 73 de sulfate de chaux, et de Saint-Gervais, qui contient 0 gr. 90 de sulfate de chaux, la première sur 2 gr. 53 de principes fixes dont 0 gr. 05 de carbonate de chaux et 0 gr. 13 de silicate de chaux ; la seconde sur 4 gr. 50 de minéralisation totale, dont 1 gr. 70 de sulfate de soude, 1 gr. 70 de chlorure de sodium et 0 gr. 20 de carbonate de chaux.

De même Bourbonne-les-Bains dont les indications sont analogues, contient 1 gr. 40 de différents sels de chaux (1).

A Lamothe-les-Bains, les sels de chaux constituent un tiers de la minéralisation totale qui est relativement faible (7 gr. 50 par litre).

En revanche, les eaux de la Bourboule, de Saint-Honoré-les-Bains, de Néris, de Bourbon-Lancy, qui ont la même action calmante, les mêmes indications dans les dermatoses et les troubles nerveux, sont à peu près dépourvues de sels de calcium.

(1) L'eau de Bourbonne artificielle a pour formule :

Bromure de K.	8 gr. 03
Chlorure de Na	3 gr.
Chlorure de Ca	2 gr. 10
Sulfate de soude.	1 gr. 20
Bicarbonate de soude	3 gr.
Eau pure.	625 gr.
Gaz acide carbonique	5 volumes

La *présence de sels de chaux dans l'eau potable* n'est pas indifférente. Armand Gautier (1) établit en effet que l'alimentation moyenne de l'adulte ne répare qu'insuffisamment les pertes en chaux et qu'il faut emprunter à l'eau le supplément de chaux, environ 0 gr. 135 par jour. L'usage de l'eau bouillie qui laisse déposer la presque totalité des sels de chaux, peut donc être nuisible, et les eaux plus fortement minéralisées formeront un appoint important dans les cures de recalcification (2).

(1) Armand Gautier, *L'alimentation et les régimes.*

(2) Paul Ferrier recommande, comme nous l'avons dit plus haut, les eaux de Pougues et de Saint-Galmier, bicarbonatées calciques, dans le traitement recalcifiant de la tuberculose pulmonaire.

CHAPITRE XXIV

CONTRE-INDICATIONS DE LA MÉDICATION RECALCIFIANTE

L'emploi du chlorure de calcium ne doit pas être prolongé.

En effet, comme nous l'avons montré à propos de chacune de ses applications, le chlorure de calcium donne, au delà du degré favorable de concentration, des effets inverses.

De plus, l'hypercalcification peut s'accompagner de *rétention calcique*, rétention favorisée surtout par l'*âge* et par l'*insuffisance d'élimination intestinale et urinaire*.

Tandis que, pendant le jeune âge et l'adolescence, l'appétence de l'organisme pour la chaux est extrême et que l'utilisation de la chaux atteint 1 gr. 20 par jour, chez l'adulte et le vieillard *l'utilisation de la chaux diminue*.

Les travaux de Loeper et Boveri (1) démontrent que, lorsque les os sont arrivés à leur complet développement et ne sont plus un dérivatif pour la chaux, celle-ci, ingérée en trop grande quantité, se répand dans les tissus et les organes qui n'en contiennent normalement que de faibles proportions.

Ainsi, les muscles de l'enfant ne renferment que 10 grammes de chaux pour 100 grammes de cendres, tandis que ceux de l'adulte en renferment 15 à 18 grammes.

Leoper et Boveri ajoutent que, chez les vieillards, un autre

(1) Loeper et Boveri, La chaux et les artères, *Presse médicale*, 26 juin 1907.

élément de surcalcification entre en jeu, la *désassimilation* relative dont leurs os sont le siège. A partir de 60 ans, les os perdent 4 à 8 grammes de chaux pour 100 et leur densité diminue parallèlement.

Enfin, l'insuffisance de perméabilité rénale, au cours du mal de Bright ou de lésions rénales des cardiaques, augmente la rétention calcique.

Cette rétention retentit surtout sur le système cardio-artériel.

Le cœur s'hypertrophie ; cette hypertrophie qui peut être l'effet de l'élévation de tension artérielle due à l'action du calcium s'accompagne de *surcharge du myocarde en chaux.*

Chez le lapin, animal qui d'après Kossa (1) présente une idiosyncrasie spéciale pour la calcification, une hypercalcification quotidienne (1 à 2 gr. par jour de chlorure de calcium) produit assez rapidement une augmentation de densité du cœur de 1010 à 1040 et même 1050 et la proportion de chaux extraite par calcination dépasse de près de moitié le chiffre obtenu chez les témoins (Loeper et Boveri) (2).

Les *artères* ont aussi une *affinité particulière pour la chaux* et en contiennent normalement une quantité assez notable (60 à 75 centigrammes dans les parois de l'aorte chez l'homme et la chaux forme 10 à 15 pour 100 des cendres totales).

Chez le vieillard, la déminéralisation des os est une cause adjuvante du dépôt calcaire des parois artérielles (3).

(1) Kossa, Calcificazione sperimentale. *Centralb. f. allg. Pathol.*, n° 22.
(2) Loeper et Boveri, La chaux et le cœur. *Société de Biologie*, 15 janvier 1907. — La chaux et les artères. *Société de Biologie*, 22 juin 1907.
(3) Chantemesse et Podwyssotsky, *Les grands processus généraux*, 1901.

Toute cause de rétention calcique exagère encore la calcification des vaisseaux, surtout quand il existe une lésion d'appel, lésion qui peut dépendre d'une infection ou d'une intoxication.

Les toxines et les microbes ont une tendance à précipiter de la chaux autour des noyaux inflammatoires ou des foyers de dégénérescence et de nécrobiose. Divers agents tels que le tabac, l'ergotine, le plomb, certains poisons intestinaux et surtout l'adrénaline facilitent l'apparition de dépôts calcaires dans l'aorte et les vaisseaux, comme l'ont prouvé Loeper et Boveri qui, chez des lapins surcalcifiés, ont provoqué des plaques calcaires de l'aorte en douze jours (1).

(1) Nous avons personnellement surcalcifié des lapins, afin d'étudier les modifications hépatiques, qui théoriquement devaient se rencontrer. Ces expériences ne nous ont donné aucun résultat positif. Nous avons aussi cherché sans succès à révéler dans le foie des lapins la présence de calcium, suivant une technique indiquée par Grandis et Mainini (*Archives italiennes de Biologie*, 1900, p. 73-75), technique que nous rapportons ici :

Le tissu préalablement fixé dans l'alcool est inclus par les procédés habituels. On place les coupes dans une solution alcoolique saturée de purpurine jusqu'à ce qu'elles soient fortement colorées (5 à 10 minutes). Au bout de ce temps on voit que la coloration de la pièce n'est pas uniforme mais qu'elle présente des taches de coloration plus intense. On peut constater en touchant ces taches avec la pointe d'une aiguille qu'elles ont la consistance de la pierre. Après cette première opération, on passe les coupes colorées dans une solution de chlorure de sodium peu concentrée, à 0, 75 pour 100 par exemple. Le chlorure de sodium en arrivant au contact du sel de calcium, phosphate ou carbonate en général, donne lieu par double décomposition à du chlorure de calcium qui précipite la purpurine. Le passage dans la solution de chlorure de sodium n'est pas toujours indispensable, parce que dans les tissus il existe toujours une quantité de chlore suffisante à former des traces de chlorure de calcium ; toutefois, le passage dans la solution salée accentue la coloration.

Les pièces colorées sont ensuite lavées à l'alcool à 70°, jusqu'à ce

On voit donc *le danger de la surcalcification* chez les vieillards et chez des prédisposés à la rétention calcique, brightiques, alcooliques, saturnins.

Chez ces derniers, la déviation habituelle de l'utilisation du calcium produit une décalcification relative qui peut entrer en ligne de compte dans la genèse d'accidents fréquents chez eux : hémorragies, phénomènes épileptiformes, migraines, neurasthénie, éclampsie, diarrhée, dermatoses diverses, prurit. En outre l'imperméabilité rénale est susceptible, d'après Kossa (1), Werra, Ignatovski, d'entraîner la calcification du rein et son atrophie consécutive.

Chez les vieillards, d'après ce que nous savons de l'influence modératrice du calcium, il est difficile de ne pas faire un rapprochement entre leur habitus physique et psychique et l'existence de la surcalcification de leurs humeurs et de leurs centres nerveux (2).

qu'elles n'abandonnent plus de couleur. Après ce traitement, on voit la coloration persister sur quelques points, disparaître sur d'autres. Les points qui restent colorés ont une consistance pierreuse.

On déshydrate ensuite et on fixe au baume.

Par ce procédé, les auteurs ont recherché la présence et la distribution de la chaux dans les différents tissus de l'organisme.

Bell (*British med. Journal*, n° 24, 1906) décrit également des appareils avec lesquels il est possible de reconnaître de petites quantités de calcium en le transformant en oxalate de calcium. Ce procédé réussit aussi bien pour le sang que pour les tissus.

(1) Kossa, Calcificazione sperimentale. *Centralblatt f. allg. Pathol.*, n° 22 ; — Alexandre Ignatovski, *J. de Physiol. et Pathologie générale*, 1906.

(2) Pouchet indique ainsi (*Précis de Pharmacologie*) l'action de doses fortes de calcium :

« On constate l'affaiblissement puis l'abolition des propriétés fonctionnelles des centres nerveux, ce qui se traduit par un état narcotique, avec absence de réflexes ; la sensibilité est plutôt obtuse que paralysée. L'excitabilité musculaire est diminuée ».

La surcalcification peut également être nocive chez l'enfant. La chaux se dépose de préférence dans les tissus dont le coefficient calcique est le plus élevé ; l'hypercalcification, d'après Lœper et Boveri, augmente la densité des os, amène la calcification des cartilages, et par suite peut diminuer la croissance.

Le chlorure de calcium peut donc être employé contre certains accidents déterminés, mais avec précaution. Il doit toujours être donné à dose faible, pendant un temps assez court suivi d'intervalles de repos.

Il ne doit pas être prescrit aux vieillards et ne doit être donné à l'adulte (1) « qu'à bon escient, peu de temps et avec prudence ».

(1) Jacques Carles, Le chlorure de calcium en thérapeutique, *Journal de médecine de Bordeaux*, 28 juillet 1907.

CONCLUSIONS

La phrase de Schetelig (1) écrite en 1880 : « *l'administration du calcium comme médicament manque de base scientifique* », ne pourrait plus être répétée aujourd'hui.

Les nouveaux emplois thérapeutiques du chlorure de calcium au lieu d'être empiriquement acquis ont succédé à des notions précises sur l'activité biologique de ce sel.

Mais les faits cliniques n'ont pas concordé d'une façon absolue avec les résultats expérimentaux et l'étude relativement nouvelle de l'équilibre des sels minéraux dans l'organisme et des troubles de cet équilibre est à peine commencée.

Elle a permis cependant de précieuses acquisitions thérapeutiques et l'emploi rationnel de sels dont on ne connaissait jusque-là qu'imparfaitement et l'action et le processus intime de cette action.

C'est aux progrès des sciences biologico-chimiques que le chlorure de calcium doit de traverser une nouvelle phase d'utilisation et de réaliser l'appréciation que Sydney

(1) Schetelig, Ueber die Herstammung und Auscheidung des Kalkes im Gesunden und Kranken organismus. *A. A. P.*, 1880, p. 487.

Ringer (1) émettait déjà en 1880 : « *C'est une substance médicinale de haute valeur dont on multipliera avantageusement les applications.* »

(1) Sydney Ringer, *A. Handbook of Therapeutica*, 8e édition, 1880. « Highly valuable medicinal substance wich may with advantage be more extensively used. »

Vu :
Le Président de la thèse,
PAUL BAR.

Vu :
Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD.

TABLE DES MATIÈRES

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE